

**Zur Klinik, pathologischen Anatomie
und Genetik der Pigmentfleckenpolypose
[PEUTZ-JEGHERS-SYNDROM].
Zusammenfassender Bericht über die
in den Jahren 1960-1976
erfolgten Veröffentlichungen.**

von
Renate Sebiger
aus
Nürnberg

1979

1980 #23



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Koch

**Zur Klinik, pathologischen Anatomie
und Genetik der Pigmentfleckenpolypose
[PEUTZ-JEGHERS-SYNDROM].
Zusammenfassender Bericht über die
in den Jahren 1960-1976
erfolgten Veröffentlichungen.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Renate Sebiger
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr.W.Kersten

Referent: Prof.Dr.G.Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.1979



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung (historischer Überblick bis 1960):	1
II. Pigmentflecken	3
1. Vorkommen	3
2. Aussehen	4
3. Manifestationsalter	5
4. Histologie	6
5. Differentialdiagnose	8
III. Polypose	11
1. Vorkommen	11
2. Makroskopie	13
3. Manifestationsalter	15
4. Mikroskopie	15
5. Malignität	19
6. Differentialdiagnose	26
IV. Klinisches Bild	28
V. Zusatzbefunde	35
1. Kongenitale Defekte	36
2. Neurokutane Symptome	37
3. Mammae	38
4. Endokrine Störungen	38
5. Ovarumoren	39
VI. Pathogenese	48
1. Neurektodermale Fehldifferenzierung	48
2. Pathogenetische Beziehungen der Phakomatosen untereinander	50
3. Metabolische Dysfunktion	51

VII	Veröffentlichungen über die Pigmentflecken- polypose in den Jahren 1960 - 1976	52
VIII.	Genetik	56
	1. Vorkommen	56
	2. Heredität	57
	3. Zwillingsbeobachtungen	73
	4. Erbmodus	74
	5. Lebenserwartung	76
	6. Sporadische Fälle, Mutationsrate	77
	7. Chromosomenbefunde	78
	8. Genetische Beratung	78
IX.	Zusammenfassung	78
X.	Literaturverzeichnis	
XI.	Lebenslauf	

I. Einleitung (historischer Überblick):

Das Auftreten einer spezifischen, ungewöhnlichen Pigmentierung, die besonders dicht um die periorale Region gelagert ist und auch auf die Mundschleimhaut übergreift, wurde in der Literatur erstmals durch den Engländer HUTCHINSON im Jahre 1896 festgehalten. Diesem fiel die eigentümliche Verteilung der Pigmentflecken an einem einzigen Zwillingsgeschwisterpaar weiblichen Geschlechts auf. 1919 berichtet WEBER, daß eine der Zwillingswestern an Darminvagination verstorben sei, und zwar im Alter von 20 Jahren. Die andere Schwester verstarb 52jährig an Mamma-Ca, ohne daß bei ihr jemals gastrointestinale Beschwerden vorgekommen waren.

1912 weisen CROUZON und CHATELIN auf die gekoppelte Symptomatik von auf die Mundschleimhaut übergreifenden Pigmentflecken und gehäuften Diarrhoen bei einer 83jährigen Frau hin.

Den ersten Bericht über familiäres Vorkommen dieser Symptomatik liefert der Holländer PEUTZ 1921. Er beschreibt an 10 Probanden aus 3 Generationen der gleichen Familie das Auftreten von Polypose des Magen-Darm-Traktes, der Harnblase und der Nase sowie der charakteristischen Pigmentierung der Haut und Schleimhaut.

Es ist das Verdienst von TOURAINE und COUDER, 1945 bei einem 15jährigen Mädchen erneut auf diese Symptomatik aufmerksam gemacht zu haben.

JEGHERS, McKUSICK und KATZ liefern im Jahre 1949 eine ausführliche Schilderung des Symptomenkomplexes, in der sie ihre eigenen Beobachtungen an 10 Probanden verarbeiten. Sie definieren das Krankheitsbild als eine "gastrointestinale Polypose, vergesellschaftet mit dem Auftreten von Melanin-

flecken an Lippen, Fingern und bukkaler Mukosa. Die Veranlagung dazu sei vererblich und werde durch ein einfaches Mendelsches Gen unregelmäßiger Dominanz weitergegeben".

Im Jahre 1954 betitelt BRUWER die Erkrankung "Peutz-JEGHERS-Syndrom". Die erste deutschsprachige Veröffentlichung erfolgt 1953 durch KUNSEN MÜLLER. 1957 weist DORMANDY in einer detaillierten Übersicht auf die Bedeutung des Krankheitsbildes hin.

1960 liefert KLOSTERMANN eine Zusammenfassung der bis dahin veröffentlichten 97 Fälle der Weltliteratur und stellt darunter 17 eigene Fälle vor. Er vermeidet für dieses Erscheinungsbild, bei dem nicht nur eine Gruppe korrelierter Symptome, sondern ein anatomisch und klinisch einheitliches Krankheitsbild vorliegt, die Bezeichnung "Syndrom" und schlägt statt dessen die Benennung "PIGMENTFLECKENPOLYPOSE" vor.

Nach einer Durchsicht des Cumulated Index Medicus kommt REID (1974) auf eine Gesamtzahl von 492 Fällen von PEUTZ-JEGHERS-SYNDROM (PJS) in der Weltliteratur bis zum Ende des Jahres 1972. Der rasche Zuwachs an veröffentlichten Arbeiten zu diesem anfangs des Jahrhunderts noch unerkannten Krankheitsbild läßt darauf schließen, daß die relativ seltene Symptomatik in neuerer Zeit zunehmend ins Bewußtsein der medizinischen Praxis gerückt ist und richtig diagnostiziert wird.

Hinsichtlich der Komplexität des Krankheitsbildes sowie der Prognose (speziell bei Tumorbildungen) haben sich in den letzten Jahren einige neue Tendenzen angedeutet, die zu einer gesonderten Betrachtung und erneuten Übersicht über die Literatur anregen.

II. Pigmentflecken:

1. Vorkommen

Obligatorisch ist die Pigmentierung von Mundumgebung, Lippenrot und Mundschleimhaut. Sie tritt auf der Unterlippe ausgeprägter auf als auf der Oberlippe und ist verstärkt um die Orifizien anzutreffen.

In unterschiedlich starker Ausprägung wurden auch Pigmentflecken beobachtet auf Nasenbrücke und Nasenflügeln, auf Stirn, Kinn und Wangen, periaurikulär (KYLE, 1961), des weiteren auf Augenlidern (SACHS, 1961; SCULLY, 1975), Lidrändern (HARNACK, 1960), Linsen (KLEEMANN, 1965), Iris (DROJECKA, 1966; MOSCHELLA, 1975), Kornea (GUILLARD, 1967) und Konjunktiva bulbi (MOSCHELLA, 1975; SACHS, 1961) sowie auf der Sklera (PANJA, 1966).

Schleimhautflecke sind charakteristischerweise anzutreffen auf der Wangenschleimhaut, dem Zahnfleisch, dem harten Gaumen, an den seitlichen Zungenpartien (letzteres stellt nach VIDAL, 1966, eine relativ seltene Lokalisation dar) und an den dentalen Lippenflächen, außerdem in manchen Fällen auf der Nasenschleimhaut, der Vagina, Harnblase, der Rektum- und der Dünndarmschleimhaut. STOICHITA (1964) berichtet sogar von Pigmentablagerung in einer adenomatösen Proliferation der Magenmukosa und in einem Kolonpolypen.

Außerhalb des Gesichtes fallen diese Effloreszenzen auf an den Streckseiten der Arme und Beine über den großen Gelenken (besonders an Ellenbogen und Knie), an den Streckseiten der Finger und Zehen, aber auch - seltener - an Handflächen und Fußsohlen. Man findet auch manchmal eine periumbilikale Lentiginose. Ein Befall des Rumpfes ist allerdings sehr selten und es erfolgt dann nur dünne Besiedlung.

Beschrieben wurden Pigmentierung der Zähne (HUCHET, 1970), der Nägel (VALERO, 1965; STEFAN, 1967; HUCHET, 1970), der Glans penis (MICHALANY, 1962) und des Perineums (YOSOWITZ, 1974).

2. Aussehen

Die Ausprägungsstärke der Pigmentierung ist äußerst variabel und reicht von exzessivem Befall - nach KLOSTERMANN (1966) kann das gesamte Integument in Form von stäubchenförmigen Pigmentflecken befallen sein - bis zu spärlicher Manifestation, die nur nach intensiver Suche entdeckt werden kann. Letztere muß dann auf Grund der charakteristischen Lokalisation und der Begleitumstände (Polypose des Magen-Darm-Traktes, familiäre Vorbelastung) richtig gedeutet werden. KLOSTERMANN (1960) stellt als Minimalforderung: "Für die Pigmentfleckenpolypose kann die Diagnose aus der Pigmentierung allein dann als berechtigt gelten, wenn sich eine kleinfleckige Pigmentierung auf Mundschleimhaut, Lippenrot und - wenigstens in geringfügiger Ausprägung - auch auf den Hauträndern am Lippenrot findet."

Typisch ist im Gesichtsbereich eine meist dichte, kleinfleckige und sehr dunkle Pigmentierung von ca. 1 - 5 mm Durchmesser. Die Farbe der Läsionen reicht von hellbraun bis zu tief schwarzbraun, ist teilweise auch eher blaugrau bis blauschwarz. Die symmetrisch angeordneten Flecken sind radiär um den Mund gelagert, besonders dicht in den Mundwinkeln angesiedelt und stern-, spritzer- oder kommaförmig, zeigen also eine große Variationsbreite. Die scharf begrenzten Pigmentflecken treten bevorzugt in Gruppen, aber auch vereinzelt auf, tragen keine Behaarung, sind nicht vaskularisiert und nicht erhaben. Lediglich HUMPHRIES (1966) und VANKOS (1962) berichten hiervon abweichend von erhabenen Läsionen.

Auch bei Befall des gesamten Gesichtes sind die Orifizien die Prädisloktionsstellen. Eine maligne Entartung der Pigmentflecken ist nicht beschrieben worden. Innerhalb der Effloreszenzen ist das Pigment nicht ganz gleichmäßig verteilt sondern im Zentrum stärker angehäuft und auf die Ränder zu dünner verteilt.

Die Pigmentierung setzt sich über das Lippenrot, vor allem an der Unterlippe, in zahlenmäßig geringerer Ausprägung auf die angrenzenden Schleimhäute der Mundhöhle fort. Auf der Schleimhaut sind die Flecken 5 mm groß und größer, rund oder oval, meist dunkler als die des Gesichtes und zeigen eher eine schwarzblaue Farbe (FONTAINE, 1961; MCKITTRICK, 1971; MOSCHELLA, 1975). Sie sind unregelmäßig über die orale Mukosa verteilt, etwas größer als auf der Haut und können auch konfluieren (SCHIMPF, 1961). Manchmal erscheinen die Schleimhautflecke wie "ausgefranst" (SCHIMPF, 1961), behalten aber trotzdem die kleinfleckige Note.

Für das Auftreten der Pigmentierung ist offensichtlich die Farbe der Haut, Augen und Haaren von nicht unwesentlicher Bedeutung, da überwiegend Brünette betroffen sind. Häufig sind die Patienten Träger von dunklem, dichtem und glanzlosem Haar. Seltener wird die Pigmentierung auch bei hellhäutigen Individuen beobachtet.

3. Manifestationsalter

Die Pigmentflecken sind entweder schon von Geburt an vorhanden oder treten bereits in frühester Kindheit auf.

Sie manifestieren sich anfangs auf der Schleimhaut (KOCH, 1966) und erst dann auf der Haut. Meistens ist die Vermehrung bis zum Ende der Pubertät, also zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr beendet. Exazerbation der Pigmentierung in Perioden mit vermehrten gastrointestinalen Beschwerden ist möglich. Im allgemeinen bildet sich aber die Pigmentierung beim Erwachsenen wieder teilweise zurück. Sie kann verblassen oder - auf der Haut - sogar völlig verschwinden. Auch auf der Schleimhaut wurde eine gewisse Rückbildungstendenz bemerkt (KLOSTERMANN, 1966; SCHIMPF, 1971), während man früher annahm, daß die Läsionen auf den Schleimhäuten zeitlebens bestehen blieben. Allerdings ist die Persistenz hier größer als auf der Haut. Wegen dieser Rückbildungsmöglichkeit kann man aus dem momentanen Befund bei der klinischen Untersuchung nicht auf die ursprüngliche Ausprägungsstärke des Merkmals schließen.

Selten wird die Fleckenbildung erstmals im Erwachsenenalter festgestellt. Allerdings beschreibt MOSKOW (1960) das Auftreten der Pigmentierung bei einem 68jährigen Patienten, OLLENDORFF CURTH (1966) eine seit einem Jahr bestehende Pigmentierung bei einer 38jährigen Frau und LOWE (1975) eine exzessive Pigmentierung bei einem 50-jährigen, die sich innerhalb eines Jahres entwickelte.

4. Histologie

Die von JEGHERS vertretene Meinung, daß "die Läsionen der Pigmentfleckenpolypose ein eigenständiges histologisches Bild aufweisen (nämlich Pigmentanordnung in vertikalen Bändern in der Epidermis)" ist inzwischen als

irrig anerkannt worden (KLOSTERMANN, 1960; KITAMURA, 1963; MONTGOMERY, 1967). Ursache für die JEGHERSsche Interpretation dürfte wohl die Tatsache gewesen sein, daß dieser die Gewebeproben für seine Untersuchungen von der Haut eines f a r b i g e n Jungen entnahm.

Wesentlichste Veränderung an Haut und Schleimhaut ist eine vermehrte Ansammlung von Pigment im Epithel und darunterliegenden Bindegewebe bei gleichzeitiger Vermehrung der Melanozyten. Das Pigment ist vor allem in der Basalzellschicht der Epidermis angereichert (beim Naevus spilus findet dagegen eine Pigmentvermehrung im Stratum germinativum statt). Es reicht, wenn auch in Form feinerer und weiter verstreut liegender Granula, in die darübergelegenen Regionen, also ins Stratum spinosum und corneum. In den Basalzellschichten der Schleimhäute findet man zahlreiche Dendritenzellen mit pigmentgefüllten Fortsätzen. In der oberen Epidermis sind pigmentbeladene Makrophagen (LOWE, 1975) zu sehen. Subepidermal und im Stratum papillare findet man Melanophoren, die angrenzenden Gefäßwandzellen sind massiv mit Pigment gefüllt. Nach KITAMURA (1963) findet sich das Melanin fast ausschließlich im Bereich der Cristae profundae intermediae, nicht aber in den Cristae profundae limitantes.

Fälle mit geringer Akanthose (LAUMONIER, 1965; RÖSCH, 1970) werden beschrieben. Abgesehen von der leichten Hyperkeratose (LAUBE, 1968; RÖSCH, 1970) wird kein Anzeichen für vermehrte Zellproliferation vorgefunden. Auch im mikroskopischen Bild ist die unterschiedliche Verteilung des Pigmentes zu erkennen. Es wechseln Zonen mit massivster Einlagerung mit solchen geringerer oder gar fehlender Pigmentierung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß kein histologischer Unterschied zu anderen Formen von Pigmentierungen wie Epheliden oder oberflächlichen Naevuszell-naevi festzustellen ist.

5. Differentialdiagnose

Die Vielfalt von Haut- und Schleimhautpigmentierungen bei zahlreichen anderen Erkrankungen erschwert möglicherweise in manchen Fällen die Diagnosestellung. Als wichtigste Kriterien zur Abgrenzung der Peutz'schen Pigmentierung gegen andere Pigmentstörungen müssen die Kleinfleckigkeit der Hautpigmentierung und die Einbeziehung von Lippenrot und Mundschleimhaut gewertet werden.

5.1. Epheliden

Differentialdiagnostisch kommt ihnen die größte Bedeutung für den Untersucher zu. Von der für die Pigmentfleckenpolypose spezifischen Pigmentierung unterscheiden sie sich durch die gleichmäßige Verteilung über den belichteten Stellen der Haut - im Gesicht bevorzugt an Nasenbrücke und Wangen - und durch ihre Abhängigkeit von der Sonnenbestrahlung. Sie sind im allgemeinen heller, jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen und dunkeln bei Lichtexposition nach. Die Gruppierung um die Orifizien fehlt ihnen, außerdem befallen sie **w e d e r** Mundschleimhaut **n o c h** Lippenrot. Handteller und Fußsohlen werden stets ausgespart.

5.2 Intraregionäre inverse Epheliden (SIEMENS)

Hierbei handelt es sich um eine Variante der Sommersprossen, die an deren Prädilektionsstellen, also an lichtexponierten Hautbezirken auftauchen, jedoch in falscher Anordnung, nämlich gruppiert um die Orifizien (s.Abb.1). Sie haben aber mehr Ähnlichkeit mit den Epheliden, da sie durch die Sonne intensiviert werden, niemals auf der oralen Mukosa zu finden sind und bevorzugt bei hellhäutigen Individuen auftreten.

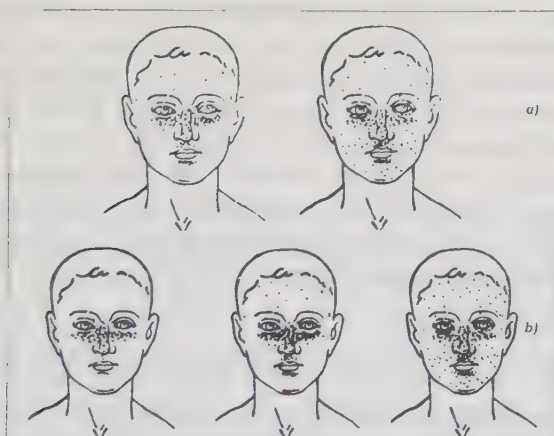


Abbildung 7: Schematische Darstellung differentialdiagnostisch abzugrenzender kleinfleckiger Hautpigmentierung in unterschiedlicher Ausprägung: a) intraregionäre inverse Epheliden (Siemens). Neigung zur Konzentration um die Gesichtsoffnungen wie bei Pigmentfleckenpolypose, lassen Mundschleimhaut frei! b) Lentiginosis centralfacialis (Touraine). Persistenter Flecke in Sommersprossenlokalisation, lassen Mundschleimhaut und Lippenrot frei! — (Aus: Klostermann, G. F.: Pigmentfleckenpolypose, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1960)

Abb.1 (aus: KLOSTERMANN, G.F. : Pigmentfleckenpolypose, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1960)

5.3 Lentiginose centro-faciale-neuro-dysraphique (TOURAINÉ)

Diese Effloreszenzen sind zwar dunkler als gewöhnliche Epheliden, aber an den gleichen Stellen lokalisiert, befallen also nie Lippenrot und orale Mukosa. Ansonsten sind sie ebenfalls vermehrt in der Gesichtsmitte anzutreffen. Jedoch fehlt ihnen die stärkere Gruppierung um Lippen und Mund, die für die Pigmentfleckenpolypose so typisch ist.

5.4 ADDISON'sche Krankheit

Die hier auftretende, häufig fleckförmige, manchmal auch diffuse Pigmentierung von dunkelbrauner Farbtonung erstreckt sich nicht selten auf die Schleimhaut des Mundes. Ferner ist sie in Hautbezirken zu finden, die auch normalerweise eine stärkere Pigmentierung aufweisen, z.B. an der Linea alba, den Brustwarzen, der Taille, dem Skrotum oder an Narben, die nach Auftreten der Erkrankung neu entstanden sind. Bei der Pigmentfleckenpolypose fehlt die der ADDISON-Krankheit eigene Pigmentverstärkung an den Körperbeugefalten.

5.5 Chloasma (uterinum, gravidarum, kachektikorum)

Das Chloasma befällt meist symmetrisch Stirn- und Schläfenregion, kann auch im restlichen Gesicht auftreten, aber nicht auf der Schleimhaut. Es handelt sich um helle, mehr flächenhafte, unregelmäßig gestaltete Pigmentflecken.

5.6. CRONKHITES Syndrom

Hier findet sich diffuse Pigmentierung der Volarseiten der Finger. Die Schleimhäute bleiben stets ausgespart.

5.7. Neurofibromatosis (RECKLINGHAUSEN)

Bei dieser Erkrankung dominieren große, gelblich-braune und regelmäßig begrenzte sog. Café-au-lait Flecken (Milchkaffeeeflecken) und Neurofibrome.

III. Polypose:

Der für die Klinik des Krankheitsbildes bedeutsamste Teil sind die Polypen und die sich daraus ergebenden Folgeerscheinungen.

1. Vorkommen

Die Polypenbildung erstreckt sich über den gesamten Verdauungstrakt. Hauptlokalisationsort ist jedoch das J e j u n u m , wo die Gewächsbildung bei einem überwiegenden Anteil der Symptomträger anzutreffen ist. Dies ist insofern bemerkenswert, als die einfachen Polypen des Magen-Darm-Traktes den Dickdarm bevorzugen. Ihr Auftreten im Dünndarm gehört eher zu den Seltenheiten. Beim PJS sind in absteigender Reihenfolge Jejunum, Ileum, Magen, Kolon und Rektum von der Polypose betroffen. Es finden sich auch Polypen im Duodenum und - vereinzelt - in der Appendix und im Ösophagus (ANDRE, 1966; SCHLOSSER, 1968; KURTZ, 1974).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Polypen im Gastrointestinaltrakt:

	Zahl der Fälle	Ösophagus	Magen	Duodenum	Jejunum	Ileum	Appendix	Colon	Dünndarm
KLOSTERMANN (1960)	79		17	16	47	38	6	29	1
Bartholomew et al. (1962)	182		44	30	117	95	5	33	18
Schlosser et al. (1963, 1968)	19	1	5	2	12	9		8	2

Tab. 1: Lokalisation der Polypen beim PJS (aus: SCHLOSSER, Die Problematik der chirurgischen Behandlung des PJS. Langenbecks Arch Chir 322:214-16, 1968)

Das Resultat, das sich aus einer prozentualen Auswertung dieser Beobachtungen ergibt, soll Tab. 2 veranschaulichen (S. 14). Zum Vergleich werden auch die Häufigkeitsverteilungen dargestellt, die LYNCH (1966) ermittelte.

Für den Hauptlokalisationsort der Polypen, das Jejunum, herrscht demzufolge Übereinstimmung bei den verschiedenen Autoren. Das Abweichen der Werte im Dickdarm bei SCHLOSSER (1968) hängt u.U. mit der relativ geringen Probandenzahl zusammen.

In einer japanischen Studie von UTSUNOMIYA (1975) ergibt sich eine davon teilweise stark abweichende Verteilung:

Magen	48,6 %	Kolon	53 %
Dünndarm	64 %	Rektum	32 %

Diese Verteilung ergab sich bei der Untersuchung von insgesamt 222 Patienten mit PJS. Hier liegt also die Häufigkeit der Magenpolypen etwa doppelt so hoch wie bei den anderen Autoren. Falls auch die in Japan veröffentlichten Fälle eindeutig der Pigmentfleckenpolypose zuzuordnen sind, erscheint es lohnenswert, den Ursachen für dieses abweichende Verhalten genauer nachzugehen.

Außerhalb des Gastrointestinaltraktes sind die Polypen - allerdings in wesentlich geringerer Häufigkeit - beschrieben worden im Nasopharynx (Nasenschleimhaut, Choanen und Uvula), am Mundboden, im Bronchus, am Herzen sowie an Nierenbecken, Ureteren, Urethra, Harnblase und Vagina. Ferner wurden die Wucherungen am Uterus beobachtet, wo sie auch zu ganz massiver Polypose ausarten können.

2. Makroskopie

Makroskopisch sind die Polypen der Pigmentfleckenpolypose nicht von den anderen Polypen des Magen-Darm-Traktes zu unterscheiden. Ihr Ausmaß variiert zwischen Stecknadelkopfgroße und Polypen von mehreren Zentimetern Durchmesser (nach BRÜNDEL, 1976 bis zu 25 cm). Der Durchschnitt liegt bei 4 cm. Bei den kleineren, einen Durchmesser von 0,1

VORKOMMEN	KLOSTERMANN (1960)	BARTHOLOMEW (1962)	LYNCH (1966)	SCHLOSSER (1968)
Ösophagus	-	-	-	5,26 %
Magen	21,5 %	25 %	23 %	26,3 %
Duodenum	20,3 %	16 %	15 %	10,5 %
Jejunum	59,7 %	64 %	63 %	63,1 %
Ileum	48,25 %	52 %	55 %	47,3 %
Appendix	7,6 %	-	3 %	-
Colon	36,5 %	25 %	36 %	42,1 %

Tab. 2: Prozentuale Verteilung der Polypen
beim PJS im Gastrointestinaltrakt

bis 3 mm nicht überschreitenden und breitbasig der Darmwand aufsitzenden Polypen spricht BAILEY von Adenomen (nach HARTWEG, 1960). Sie machen sich makroskopisch oft nur durch verstrichene Schleimhautfalten bemerkbar. Die kleineren Polypen sind eher sessil, die größeren - ab einem Durchmesser von mehr als 0,5 cm (GODARD, 1971) - häufig pedunkuliert. GODARD beschreibt: "They often have a lobulated, cauliflowerlike appearance similar to adenomatous polyps". Nach BRÜNDEL (1976) sind im Magen und Dünndarm gestielte Polypen mit einer Stiellänge von 0,5 cm bis 3 cm häufig, während im Kolon und Rektum der sessile Typ überwiegt. Wiederholt findet man einen größeren Polypen umgeben von mehreren kleineren Satelliten.

3. Manifestationsalter

Die Polypen entwickeln sich nicht so frühzeitig nach der Geburt wie die Pigmentierung. Die Polypenbildung setzt allerdings bereits im 1. Lebensjahrzehnt ein, also zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt als bei gewöhnlichen Polypen. Im Laufe des Lebens können in periodischen Abständen aus ehemals stummen, nur mikroskopisch feststellbaren Veränderungen oder auch aus winzigen, makroskopisch gerade erkennbaren Polypen große, klinische Symptome hervorrufende Neubildungen entstehen. Es ist nicht bekannt, ob das Potential für eine derartige Entwicklung je erlischt (KAUR, 1974), allerdings läßt die Tendenz dazu nach dem 30. Lebensjahr merklich nach.

4. Mikroskopie

Bei gewöhnlichen Polypen des Gastrointestinaltraktes ist die Tunica muscularis mucosae mit in den Polypenfuß einbezogen und grenzt die Tunica mucosa propria von der

Tela submucosa ab. Letztere füllt den Polypenstiel aus und besteht aus dem submukösen Bindegewebe mit seinen Gefäßen und Nerven. Die Tunica muscularis propria des Intestinaltraktes trägt nicht mit zur Polypenbildung bei (vgl. Abb. 2).



Abb. 2: Schematische Darstellung eines gewöhnlichen Polypen (aus: KLOSTERMANN, Pigmentfleckenpolypose, Gustav Thieme Verlag, 1960)

Der feingewebliche Aufbau der Polypen der Pigmentfleckenpolypose weicht von diesem Bild in einigen wesentlichen Punkten ab:

1. Das Polypengerüst ist durch großen Muskelreichtum gekennzeichnet. Die Hypertrophie der Muskulatur nimmt da-

bei ihren Ausgang von der Muscularis mucosae und von der Muscularis propria in Richtung zum Polypenstiel hin. Ausgenommen von der Hypertrophie ist nach KLOSTERMANN (1960) die äußere Längsmuskelschicht der Muscularis propria. Hierbei wird - je nach Ausbildungsgrad der Wucherung der Muskulatur - der submuköse Bindegewebsraum zunehmend eingeengt und schließlich verdrängt. Während in den Anfangsstadien eine eindeutige Zuordnung der Muskelwucherungen zu der Muscularis mucosae bzw. Muscularis propria noch möglich ist, resultiert bei weiterer Entwicklung eine so dichte Verflechtung und Verfilzung der beiden Muskelschichten, daß man die ursprüngliche Zugehörigkeit der Muskelfasern nicht mehr bestimmen kann. Die Muskelbänder sind im Polypenzentrum dicker und breiten sich astartig verzweigend und verjüngend in die Peripherie der Polypen aus (GODARD, 1971). Ein Schema der Polypenentstehung liefert Abb. 3



Abb. 3: Polypenentstehung beim Peutz-Jeghers Syndrom
(aus: KLOSTERMANN, DÄ, Nr. 16, S.853-60, 1966)

2. KLOSTERMANN (1960) gelang ferner der Nachweis einer **n e u r o -** muskulären Wucherung im Polypenfuß, wie sie vorher nur von MASSON in der Appendix beschrieben wurde. Er konnte diese Wucherung der nervösen Elemente vor allem in Bereichen mit überschießender Muskulaturbildung feststellen. Dies stützt seine Hypothese einer primär pathologischen **n e u r o g e n e n** Induktion, die zur Hypertrophie auch nicht nervöser umliegender Elemente führt.
3. Ein weiteres Charakteristikum ist das Auftreten von Epithelschläuchen und -inseln **i n m i t t e n** der Muskelmassen. Ihre Zuordnung wird durch die reichlichen Wucherungen neuromuskulärer Elemente häufig so erschwert, daß eine Invasion in die Muscularis vorgetäuscht werden kann. Diese Besonderheit führte vor allem früher, bevor der eigenständige Aufbau dieser Polypen genauer bekannt war, zur falschen Diagnose einer malignen Entartung. KLOSTERMANN (1960) bezeichnet ihn dagegen treffender als einen "Irrtum der Etage". Bei den Wucherungen handelt es sich aber um gut ausdifferenziertes Gewebe, das auch normalerweise in den entsprechenden Partien des Verdauungstraktes heimisch ist. Vermehrte Mitosefähigkeit, Entdifferenzierung oder Strukturunregelmäßigkeiten, wie sie in Adenomen oder Papillomen vorkommen, fehlen. Dies wurde auch durch elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt (LAUMONIER, 1965; WALLER, 1966).

Die vermehrten Mitosen sind im hier auftretenden Ausmaß für das stark proliferierende Darmepithel **n i c h t** als pathologisch zu erachten. Deswegen und auf Grund der gegenseitigen Durchdringung mehrerer Gewebe, verbunden mit gutartiger Wucherung einzelner Elemente werden die Polypen den Mischgeschwülsten benignen Art, den **H a m a r t o m e n**

zugeordnet (KLOSTERMANN, 1960; BARTHOLOMEW, 1962; MUSGER, 1963; RINTALA, 1962).

4. In das Netzwerk der glatten Muskelfasern sind große Mengen von stark schleimproduzierenden Becherzellen eingekleidet. Überhaupt zeichnet sich die Epithelschicht der Polypen durch eine besonders üppige Schleimsekretion aus. LAUMONIER (1965) beschreibt - je nach Lokalisation - Polypen mit drüsenähnlicher Struktur (im Magen und Kolon) und solche von labyrinthähnlichem Aufbau (im Dünndarm). Die Drüsen sind häufig verzweigt oder verzerrt. Sie zeigen zystisch erweiterte, manchmal amphorenartige Räume, die mit mukoiden Massen ausgefüllt werden. BECK (1967) beschreibt sogar eine Kalzifikation in einem dieser Hohlräume. Die Erweiterung der Krypten und Drüsenhalse kommt durch eine verzögerte Entleerung des Schleimes zustande. Die übermäßige Schleimproduktion hat nach LAUMONIER (1965) ihre Ursache in einer Vermehrung der Gesamtzahl der schleimproduzierenden Zellen sowie in einer Vergrößerung der einzelnen Becherzellen. Nach Ansicht des Autors zeigt der Schleim auch eine pathologische Beschaffenheit. Er sei zäher und visköser, die produzierenden Zellen würden eine verminderte Aktivität der RNase und eine mäßige Vermehrung der RNS zeigen.
5. Es finden sich regelmäßig stark vaskularisierte, hyperämische Polypen und chronisch-entzündliche lymphoide Infiltrate sowie kleine Exulzerationen.

5. Malignität

Generell läßt sich sagen, daß sich das an der Polypenbildung beteiligte Gewebe nicht im Sinne einer Dedifferenzierung von dem umliegenden Gewebe des jeweiligen Darmabschnittes unterscheidet. Es liegt lediglich eine Hypertrophie einzelner Elemente vor. Die ehemals relativ hoch geschätzte Rate einer

malignen Entartung (25 %) läßt sich aber durch die damalige Unkenntnis des besonderen feingeweblichen Aufbaus erklären.

Diese Gegebenheiten treffen für die Dünndarm - Polypen, also den Hauptlokalisationsort, fast immer zu. Die dort heimischen Zellen (Panethzellen, argentinafine Zellen) kommen in normaler Anzahl und ohne Anzeichen von Dedifferenzierung vor. Sie zeigen Abweichungen lediglich durch ihre manchmal abnormale Plazierung und Schleimhypersekretion. MICHALANY (1962) fand auch Fälle mit Vermehrung der argentinaffinen Zellen.

Nach MONACO (1962) zeigen auch die M a g e n - Polypen der Pigmentfleckenpolypose keinen von der obigen Beschreibung abweichenden Befund. LAUMONIER (1965) dagegen behauptet, der Polypenbildung gehe eine Veränderung der Tunica mucosa des Magens voraus mit starker Vermehrung der mukoiden Zellen, die auf die Grübchen übergreifen würden und intestinale Gestalt annähmen. Er bestätigt eine gewisse Analogie zu Solitärpolypen des Magens, spricht aber Eigenständigkeit zu "par le contexte de transformation mucipare de la muqueuse gastrique en dehors des polypes" (nach GUILLARD, 1967).

Die Bewertung der D i c k d a r m - Polypen wird allein durch deren Vielzahl erschwert. Hierzu BELL (1966): "To illustrate the varieties of benign polypoid lesions in the colon and rectum alone, MORSON makes the following classification":

A. NEOPLASMS

1. Epithelial
Adenoma (including familial polyposis)
Papillary Adenoma
Villous Papilloma
2. Other
Leiomyoma
Lipoma
Neurofibroma

Hamartomas

B. HAMARTOMAS

1. Juvenile polyp (retention polyp; congenital polyp)
2. Polyps of Peutz-Jeghers syndrome
3. Haemangioma
4. Neurofibromatosis
5. Lipoma
6. Leiomyoma

Neoplasms

C. INFLAMMATORY

1. Ulcerative colitis (pseudopolyps), Crohn's disease
2. Regional enteritis
3. Dysenteries, diverticulitis
4. Benign lymphoma

D. UNCLASSIFIED

1. "Hyperplastic" or "metaplastic" mucosal polyps
2. Cystic pneumatosis

Tab. 3: Klassifizierung von Dickdarmpolypen.
(aus: BELL, Peutz-Jeghers syndrome with
report of a case. Virginia Med Monthly
94:96-100, 1967)

Neben ihrer Mannigfaltigkeit bereiten die Dickdarm-polypen dem Diagnostiker bei ihrer Beurteilung noch einige weitere Schwierigkeiten. Eine davon ist, daß bei den Patienten zusätzlich die mit viel größerer Häufigkeit vorkommenden adenomatösen Polypen auftreten können. Gerade bei älteren PJS-Patienten müssen nicht alle Polypen - speziell in Kolon und Rektum - Hamartome und damit gutartiger Natur sein. Darüber hinaus sind im Dickdarm die PJS-Polypen trotz ihrer Charakteristika nicht stets ohne weiteres von gewöhnlichen Adenomen zu unterscheiden (BARTHOLOMEW, 1962), da häufig Übergangsformen existieren. REID (1974) stellt hierzu fest: "Polyps in the colon in this syndrome do not necessarily have a very muscular stroma and the diagnosis of hamartomas must then depend largely on the presence of a normal colonic mucosa". Erleichtert wird die Differenzierung durch den Reichtum an Zelltypen bei den PJS-Polypen, der bei den einfachen Adenomen fehlt. Außerdem tritt bei den gewöhnlichen Adenomen nur die Muscularis mucosae in den Polypenfuß ein, bei den PJS-Polypen auch die Muscularis propria (HAFTER, 1967).

Die Bedeutung für eine exakte Differenzierung zwischen Adenom und Hamartom liegt in der unterschiedlichen Prognose und Therapie der beiden Geschwülste. Während sich aus Adenomen häufiger Neoplasmen entwickeln, ist die Frage, ob PJS-Polypen ebenfalls generell eine maligne Entartungstendenz zeigen, noch nicht endgültig geklärt. Anfangs wurde die Rate von bösartigen Neubildungen auf 25 % geschätzt. Allerdings wurde zu dieser Zeit die Durchflechtung von Drüsengewebe und glatter Muskulatur als invasives Wachstum fehlgedeutet. Eine Wende trat ein, nachdem man die Hamartomnatur der Polypen erkannt hatte.

Die Folge war, daß man ihnen nun jegliches Entartungspotential absprach. Insgesamt sind aber inzwischen einige eindeutige Fälle mit Karzinombildung nachgewiesen worden:

Author	Sex	Age	Primary and Description of Spread
1. Freeman and Ravdin 1955 ⁹	M	35	Ileum: Died of metastatic cancer subsequent to report (Kutscher, et al ³¹)
2. Christiaens, et al 1959 ³⁸	M	37	Stomach (probable): Abdominal wall 2 months postgastrectomy
3. Hermann and Saro 1961 ³⁹	M	16	Rectum: Liver
4. Archord and Proctor 1963 ⁴⁰	F	13	Stomach: Liver
5. Horn, et al 1963 ⁴¹	F	45	Stomach and duodenum: Disseminated
6. Kopylow, et al 1963 ⁴²	M	30	Stomach: Nodes
7. Ficari and Corchieri 1965 ⁴³	M	40	Colon: Peritoneum and omentum
8. Reid 1965 ⁴⁴	F	39	Duodenum: Nodes, heart
9. Warren, et al 1965 ⁴⁵	F	37	Duodenum: Pancreas
10. Williams and Knudsen 1965 ⁴⁶	F	52	Duodenum: Node
11. Payson and Moumgis 1967 ⁴⁷	M	21	Antrum and duodenum: Nodes (Died within 1 year with involvement of pancreas and lungs.)
12. Gasser and Arquint 1969 ⁴⁸	M	26	Duodenum: Liver
13. Altemeier 1969 ⁴⁹	M	55	Colon: Metastatic invasive cancer
14. Mac kman, et al 1969 ⁵⁰	M	22	Jejunum: Abdominal incision scar (well 1972)
15. Moretti, et al 1969 ⁵¹	M	37	Small intestine: Liver
16. Strauch (personal communication) 1972	F	61	Antrum and duodenum: Liver, peritoneum

Tab. 4: Fälle von Peutz-Jeghers Syndrom mit Karzinomen im Gastrointestinaltrakt und Metastasen (aus: REID, Intestinal Cancer in the Peutz-Jeghers syndrome, Ohio State Med J 70:231-235, 1974)

Hinzufügen möchte ich einen weiteren als gesichert erscheinenden Fall mit Malignität, der von BUSSEY (1970) vorgestellt wird (nach KURTZ, 1974). Es handelt sich dabei um das Vorkommen von "widespread metastatic gastric adenocarcinoma and multiple PJS hamartomatous polyps throughout the gastrointestinal tract".

Bei den anderen als maligne bezeichneten Fällen hält die Frage, ob tatsächlich Bösartigkeit vorlag, einer nachhaltigen Prüfung nicht stand. Gegen die Malignität sprechen bei diesen Fällen die lange Überlebenszeit bei der Mehrzahl der Patienten sowie die mangelnde Übereinstimmung zwischen dem Sitz der angeblichen Malignome und der häufigsten Lokalisationen der Polypen.

Deshalb wird von einigen Autoren vorgeschlagen, sich bei der Beurteilung nicht allein auf die üblichen Malignitätskriterien im histologischen Bild zu beschränken (nämlich die Invasion der Drüsenschläuche über die Muscularis propria hinaus), sondern nach zusätzlichen Hinweisen zu fahnden (vor allem nach eventuell vorliegender Metastasierung).

Außerdem ist auch das Alter der Patienten in Betracht zu ziehen. Vorliegen von Carcinomata bei jugendlicheren Patienten spräche eher für ein malignes Entartungspotential der PJ-Polypen, als dies bei älteren Patienten der Fall ist. REID (1974) kommt bei den PJS-Patienten auf ein mittleres Manifestationsalter von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes von 35 Jahren. Davon liegt der Gipfel

im Magen bei 27,3 Jahren,
im Duodenum bei 38,5 Jahren,
im Kolon und Rektum bei 41,3 Jahren.

Das Erkrankungsalter liegt damit signifikant niedriger als bei der Durchschnittsbevölkerung mit einem Gipfel zwischen 55 und 74 Jahren. Der Autor ist deshalb der Ansicht, daß ein vermehrtes Entartungsrisiko besteht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Auch DOZOIS (1973) schlußfolgert aus der extremen Jugend einiger dieser Patienten (vgl. Tab. 4, Fall 3, 4 und 11) eine Prädisposition zur Bildung maligner Neoplasmen.

Nach seinen Beobachtungen tritt hier 1 % der Magenkarzinome bereits vor Erreichen des 31. Lebensjahres auf. Vergleiche hierzu auch UTSUNOMIYA (1975): "The cases of advanced stomach cancer in our series occurred in very young persons (13, 14, 17 years)".

In der Studie von REID (1974) mit insgesamt 492 Fällen fanden sich die 16 Patienten (s. Tab. 4) mit Zeichen von Karzinombildung, was einem Prozentsatz von 3,2 % entspricht. Der Japaner UTSUNOMIYA (1975) ermittelte hingegen eine wesentlich höhere Entartungsrate. Unter seinen 222 PJS-Patienten ließen sich 28 Krebsfälle nachweisen, also eine Rate von 12,6 %. Es ließ sich feststellen, daß die Häufigkeit der Malignombildung positiv mit der Lokalisation der Polypen korreliert.

Erstaunlicherweise zeigte sich, daß das J e j u n u m die geringste Beteiligung an den bösartigen Geschwulstbildungen aufweist. Bei den von REID (1974) zusammengestellten Fällen fand sich nur e i n m a l Beteiligung des Jejunums (vgl. Tab. 4, Fall 14 von MACKMAN, 1969). Auch UTSUNOMIYA (1975) gelangte zu einem ähnlichen Resultat (von seinen 28 Fällen nur 1 Karzinom im Jejunum). McKUSICK (1971) ist der Meinung, daß der geringeren oder fehlenden Malignität der Dünndarmpolypen die sehr unbedeutende Geneigtheit des Dünndarms überhaupt zu Karzinomen zugrunde liegt.

Dagegen werden relativ häufig aus dem D u o d e n u m metastasierende Karzinome beobachtet. Malignome des Duodenums sind in der Normalbevölkerung extrem selten.

Deshalb ist in diesem Bereich des Verdauungstraktes mit einem leicht erhöhten Risiko maligner Entartung im Vergleich zur Durchschnittspopulation zu rechnen (REID, 1974; KURTZ, 1974; LOWE, 1975).

Auch die M a g e n - Polypen zeigen die gleiche ungünstigere Prognose.

Im K o l o n muß stets daran gedacht werden, daß sich ein eventueller bösartiger Tumor aus einem gewöhnlichen Adenom, das zusätzlich zu den PJS-Polypen vorhanden war, entwickeln kann. Hier wie auch im Magen ist im Gegensatz zum Dünndarm grundsätzlich eher die Entstehung von malignen Geschwülsten zu erwarten.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Magen- und Duodenum-polypen des PJS öfter mit Bösartigkeit assoziiert sind als die Polypen im Dünndarm und Kolon. Die Entartungswahrscheinlichkeit ist dabei in diesen Darmabschnitten leicht erhöht im Vergleich zu einer Vergleichsbevölkerung. ACHORD (1963) und REID (1974) sprechen von einer Erhöhung um 2 bis 3 %.

6. Differentialdiagnose

6.1. Juvenile Polypose

Vorkommen bei sehr jungen Patienten (Gipfel mit 6 Jahren) im Bereich der Rektummukosa. Gewöhnlich treten die Polypen solitär auf (in 95 % der Fälle) und bestehen aus zystisch erweiterten und mit Schleim gefüllten Drüsen. Die Polypen sind primär benigne und häufig reversibel. Hauptsymptom sind mit 82 % gastrointestinale Blutungen, kolikartige Abdominalschmerzen wie beim PJS treten nur in 4 % der Fälle auf (YOSOWITZ, 1974).

6.2. CRONKHITE-CANADA-Syndrom

Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine Vergesellschaftung von Polyposis des Verdauungstraktes, Pigmentierung, Alopezie, Onychodystrophie, Diarrhoe und hypoproteinämischen Ödemen. Eine gesicherte Tendenz zur malignen Entartung ist nicht nachzuweisen.

6.3. TURCOT-Syndrom

Es besteht Koexistenz von adenomatösen Kolonpolypen und Zerebraltumoren maligner Art (Medulloblastom, Glioblastom).

6.4. Familiäre Polyposis coli

Vom Zökum bis zum Rektum finden sich kleine Adenome. Sie verursachen Diarrhoe, Blutung, Anämie und Gewichtsverlust. Die Erkrankung wird dominant vererbt. Ohne Kolektomie versterben diese Patienten in der Regel zwischen 30 und 45 Jahren an einem Kolonkarzinom.

6.5. GARDNER-Syndrom

Hierbei handelt es sich um eine familiär auftretende, disseminierte Kolonpolypose vom adenomatösen Typ. Sie ist kombiniert mit mesenchymalen Tumoren, vor allem Fibromen, Lipomen, Epidermoidzysten und Osteomen. Auch bei diesen Patienten kommen gehäuft Kolonkarzinome vor, manchmal werden maligne Neoplasmen des Duodenums beschrieben.

	Vererbung	Polypen- lokalisation	Histologie	klinische Symptome und Leitbefunde	asoz. Tumoren	Prognose
Familiäre Polyposis	dominant	Kolon	Adenom	blutige Stühle, Durchfälle, Schleimbeimengungen	Desmoid	maligne Degeneration >40. Lj. obligat
Gardner- Syndrom	dominant	Kolon, gelegentlich Dünndarm, Magen	Adenom	Zahnanomalien, Exostosen, Hautzysten	Osteome, Fibrome, Odontome, verschiedene Karzinome	maligne Degeneration häufig
Turcot- Syndrom	autosomal rezessiv?	Kolon	Adenom	Symptome der Polyposis Symptome der Hirn- tumoren	neurogene Tumoren (Glioblastom, Medulloblastom)	infaust
Peutz- Jeghers- Syndrom	dominant	diffuse Polyposis (Ösophagus- Rektum) vorwiegend Dünndarm	Hamartom	Pigmentation Polypen, Intussuszeption, Blutung, Diarrhoe	Polypen des Respirations- und Urogenitaltrakts	gut selten maligne Degeneration
Juvenile Polyposis	dominant	Kolon	Hamartom (Retentions- polyp)	Blutung, abdominaler Schmerz, Intussuszeption, Selbstamputation, Prolaps	Ø	gut
Cronkhite- Canada- Syndrom	fehlt	diffuse Polyposis (Ösophagus- Rektum)	Adenom? Hamartom? Colitis cystica superficialis?	Pigmentation, Alopezie Onychotrophie, Diarrhoe Hypoproteinämie, Elektrolytstörungen	Ø	infaust Tod infolge Kachexie

Tab.5: Intestinale Polyposis
(aus: RÖSCH, Gastrointestinale Polyposis
FORTSCHRITTE DER MEDIZIN, 88:11-16 (1970))

IV. Klinisches Bild:

Gründe, einen Arzt aufzusuchen, sind häufig ganz akut einsetzende Abdominalschmerzen. Besonders anfangs können diese als "nervöse Magendarmbeschwerden" fehlgedeutet werden. Sie führen aber oft innerhalb kürzester Zeit zum Bild eines akuten Abdomens mit kolikartigen Schmerzen.

Ursache für diese Symptomatik sind *I n v a g i n a t i o n e n* des Darmes, die nach BARTHOLOMEW (1962) bei 85 % aller Patienten auftreten und damit die Hauptkomplikation des Krankheitsbildes darstellen.

Die beiden an der Polypenbildung beteiligten Muskelschichten neigen nämlich zur Schlingenbildung in das Polypenlumen hinein und führen damit kleine Invaginationen herbei. Ein gewisser "Wandfestigkeitsverlust" (KLOSTERMANN, 1960) des Darmrohres an diesen Stellen dürfte den Vorgang erleichtern. Der Umschlagspunkt der Schlingen liegt dann jeweils an der Basis des Polypenfußes, der Raum innerhalb der Muskelschlinge wird von subserösem Bindegewebe ausgefüllt. KLOSTERMANN bezeichnet diesen Zustand anfangs als fixierte, partielle Darminvagination (s. Abb. 4).

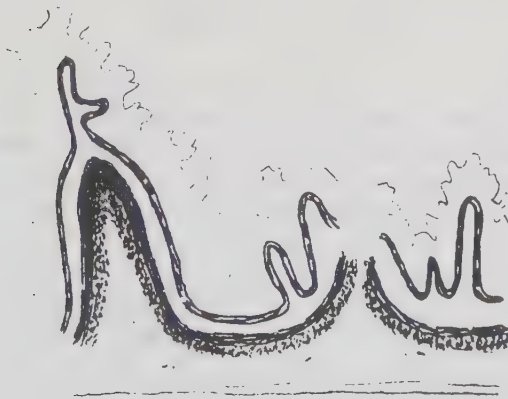


Abb. 4: Partielle Darminvagination beim PJS.
(aus: KLOSTERMANN, Pigmentfleckenpolypose,
G. Thieme Verlag Stuttgart, 1960)

Durch die peristaltikbedingte Wanderung größerer Polypen können sich daraus klinisch relevante Invaginationen bilden (HARTWEG, 1960). Dabei liegt der die Invagination verursachende Polyp an der Spitze des Invaginates.

Die Ursache der vermehrten Peristaltik sieht KLOSTERMANN (1960) in der pathologischen Entfaltung des nervösen Darmgewebes. Nach seiner Meinung resultiert aus der krankhaften nervalen Leistung eine mangelhafte Koordination der Darmmotilität. Letztere aber begünstigt die Bildung von Invaginationen. MICHALANY (1962) vermutet eine zusätzliche Ursache in der Vermehrung der serotoninproduzierenden Zellen, da Serotonin auch bei anderen Krankheitsbildern eine Hyperperistaltik auslöst (z.B. beim Carcinoid).

Die Beschwerden der Patienten setzen häufig nach Aufnahme einer volumenreichen Mahlzeit ein und stehen im Zusammenhang mit bestimmten Aktivitäten (z.B. Aufstehen am Morgen). Typischerweise bemerken die Patienten gut tastbare, manchmal sogar sichtbare "wandernde Massen" im Abdomen (nach DOZOIS, 1969 und McKITTRICK, 1971 in 30 % aller Fälle). Die Invaginationen machen sich bemerkbar durch rezidivierende, in der Intensität und Dauer wechselnde Schmerzen, starke Darmgeräusche ("Darmkollern") und vermehrte Peristaltik. Bei den im allgemeinen nur während der Schmerzattacken feststellbaren Wandertumoren handelt es sich um die Darminvaginationen. Die Tumoren können manchmal durch Palpation zum Verschwinden gebracht werden.

Die Tendenz zur Invaginationsbildung ist im freibeweglichen Dünndarm größer als in anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes. Ileokolische und kolokolische Invaginationen - wie bei PRIESCHING (1974) beschrieben - treten selten auf.

Die Häufigkeit korreliert positiv mit dem Polypendurchmesser, außerdem invaginieren bevorzugt gestielte Polypen, wie sie im Dünndarm auftreten. Meist sind Darmeinstülpungen solitär, sie können aber auch an verschiedenen Orten gleichzeitig auftreten. Sie werden von weiteren unspezifischen Symptomen wie Nausea und Erbrechen, Obstipation und Durchfällen sowie Gewichtsverlust begleitet.

Die zutreffende Diagnose wird in der Mehrzahl der Fälle erst bei Eintritt eines *I n v a g i n a t i o n s - i l e u s* gestellt (dabei bilden die Pigmentflecken einen wichtigen diagnostischen Hinweis). Vor dessen Auftreten sind jedoch meist schon zahlreiche Darmeinstülpungen vorhanden gewesen, die sich *s p o n t a n* wieder lösten. Sind sie aber nicht reversibel, so entwickelt sich ein mechanischer Ileus. Dieser stellt die schwerwiegendste Komplikation des Krankheitsbildes dar.

Zusätzliche Komplikationen ergeben sich aus Torsionen, gleichzeitigen Darmeinstülpungen an mehreren Stellen, ineinandergeschachtelten Doppelinvaginationen oder Beteiligung der Appendix am Invaginat. Solche Ergebnisse treten allerdings nicht häufig ein. Extrem selten ist intraluminale Obstruktion durch die Größe des Polypen allein (KLOSTERMANN, 1966) oder die spontane Elimination nekrotisch gewordener invaginierter Darmsegmente durch den Anus, wie sie MICHALANY (1962) erwähnt. Es lassen sich auch hin und wieder Analprolapse bei Rektumpolypen feststellen.

An zweiter Stelle in der klinischen Symptomatik steht die intestinale Blutung, die in Schwere und Ausmaß von leichten okkulten Blutabgängen (in 2/3 der Fälle ist makroskopisch kein Blut sichtbar) im Stuhl bis zur starken Melaena variieren kann. Letztere tritt ebenso wie massive Hämatemesis nur ausnahmsweise auf. Durch die fortwährenden

Blutungen kommt es in 1/3 der Fälle zur hypochromen Anämie (Blässe der Patienten!). Die Blutungen sind durch die stark vaskularisierten Polypen bedingt, die oft darüberhinaus Exulzerationen aufweisen.

Die klinisch wichtigsten Symptome, die mit der größten Beständigkeit an den PJS-Patienten anzutreffen sind, gibt Tab. 6 an:

Abdominalkoliken	(bei 87 % aller Patienten)
Darminvaginationen	(bei 85 % aller Patienten)
Darmblutungen	(bei 35 % aller Patienten)
Anämie	(bei 31 % aller Patienten)

Tab. 6: Klinische Symptome beim PJS (aus WENZL, Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation in children. Pediatrics 28:655-61, 1961)

Die durch die Polypen verursachten Symptome treten meist im Alter von 10 bis 30 Jahren auf mit einem Gipfel im 2. Lebensjahrzehnt bei beiden Geschlechtern (s. Abb. 5 und 6). Bei Knaben ist ein weiterer Häufigkeitsgipfel um das 5. Lebensjahr zu verzeichnen (KLOSTERMANN, 1966; UTSUNOMIYA, 1975).

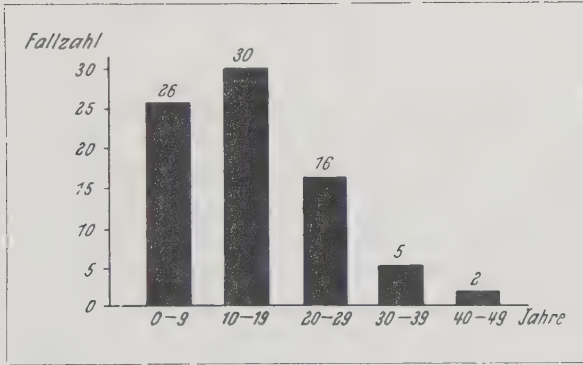


Abb.5: Beginnalter der Polyposenbeschwerden in 10-Jahres-Klassen (aus: KLOSTERMANN, Pigmentfleckenpolypose, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1960)

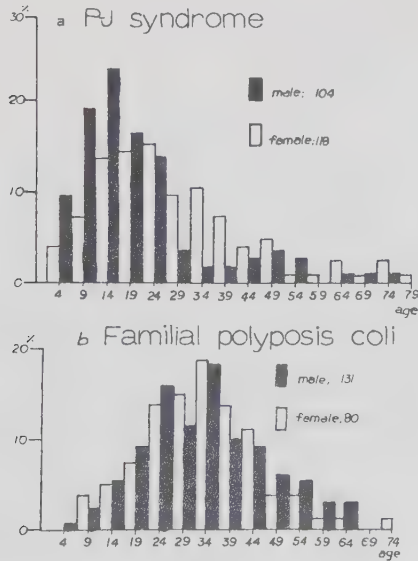


Abb. 6: Altersverteilung bei Patienten mit PJS und familiärer Polypose. (aus: UTSUNOMIYA, Peutz-Jeghers-syndrome. Its natural course and management. John Hopkins Med J 136:71-82, (1975))

Die Polypen existieren meist schon klinisch stumm eine gewisse Zeit, bevor sie Beschwerden hervorrufen. Zwischen den einzelnen Attacken können beschwerdefreie Intervalle von Monaten bis zu Jahren liegen. Da allerdings immer wieder kleine, anfangs nur mikroskopisch feststellbare Polypen nachwachsen können, ist mit erneuten Komplikationen vor allem während der ersten drei Lebensjahrzehnte zu rechnen. So überwiegen die akuten Krankheitssymptome bei Patienten unter 30. Mit zunehmendem Alter sinkt die Tendenz zur Neubildung von Polypen (LOCKHART MUMMERY, 1967). Eine Erklärung für diesen Rückgang besitzt man nicht.

Das für Polypen atypische, sehr frühe Manifestationsalter erschwert die Diagnosestellung, denn gewöhnliche Dünn- und Dickdarmpolypen machen meist erst nach der Lebenswende Symptome.

Es läßt sich erwarten, daß die ungewöhnliche Pigmentierung im Zusammenhang mit den gastrointestinalen Symptomen dem Untersucher auffällt. Zur weiteren Abklärung ist nach Blut im Stuhl zu fahnden. Die Polypen stellen sich bei der Magen-Darm-Passage im Röntgenkontrastbild dar. Schwierigkeiten bereiten hier oft die nur schwer oder gar nicht röntgenologisch nachzuweisenden Dünndarmpolypen. In diesem Fall sind endoskopische Methoden eine wertvolle Erleichterung. Akute Blutungsquellen können gelegentlich durch die selektive Angiographie der Abdominalgefäße lokalisiert werden (SATLER, 1971; FENLON, 1972; PRIESCHING, 1974). Eine weitere diagnostische Unterstützung bietet die in invaginierten Darmabschnitten gefundene Anreicherung des Isotops $Tc\ 99m-Na$ -Pertechnetat (DUSZYNSKI, 1970).

V. Zusatzbefunde

Bei Patienten mit PJS wird eine Vielzahl von Begleitsymptomen beobachtet. Es erhebt sich deshalb die Frage, ob diese rein zufällig auftauchen, oder ob eine besondere Korrelation vorliegt. Diese ließe eventuell den Schluß zu, das es sich um dem Krankheitsbild zugehörige Erscheinungen handelt, die nur nicht mit der gleichen Penetranz wie Pigmentierung und Polypose auftreten.

Ich möchte in dieser Zusammenstellung nur auf die von mehreren Autoren erwähnten Zusatzsymptome eingehen. Für diese wirkt eine rein dem Zufall unterworfenen Kombination mit dem PJS von vorneherein unwahrscheinlicher. Eine gewisse Problematik dieser Betrachtung liegt in ihrer Vollständigkeit. Ihre Aussagekraft hängt von der Exaktheit ab, mit der die einzelnen Beobachter die an ihren Patienten bei der körperlichen Untersuchung ermittelten Befunde in ihren Veröffentlichungen mitteilen. Der Forderung nach absoluter Vollständigkeit bei der Befunderhebung ist allerdings nur sehr schwer nachzukommen. Außerdem besteht die Gefahr, daß die Bedeutsamkeit einiger Befunde übersehen wird. Dies gilt zumal für solche Details, die nach heutigem Forschungsstand noch gar nicht zum PJS zugehörig erkannt sind (wie es z.B. früher beim Zusammenhang von Ovarialtumoren und PJS der Fall war). Aus diesen Gründen ist es zum heutigen Zeitpunkt zumeist unzulässig, aus einer solchen, oft dem Zufall unterworfenen Auswahl an scheinbar korrelierenden Symptomen Rückschlüsse auf einen tieferen pathogenetischen Zusammenhang zu unternehmen.

Trotzdem erscheinen einige konstant wiederkehrende Nebenfunde bei Patienten mit PJS bemerkenswert und bedürfen noch weiterer Abklärung:

1. Kongenitale Defekte

Solche konnten an einer beachtlichen Anzahl von Patienten mit PJS beobachtet werden. Es finden sich darunter mehrere dysraphische Zeichen (= Entwicklungsdefekte beim Verschuß embryonaler Verwachslinien). Beobachtet werden S k o l i o s e n (KLOSTERMANN, 1960; COOKE, 1961), K y p h o s k o l i o s e n (ANDERSON, 1961) und Vorliegen einer T r i c h t e r b r u s t (KLOSTERMANN, 1960; BUHR, 1969). VANKOS (1962) berichtet über einen 17jährigen Jungen mit infantilem Äußeren. Der junge Mann weist einen asymmetrischen Gesichts- und Hirnschädel auf, die Processus spinosi der Brustwirbel III bis XII fehlen, es liegt eine Deviatio septi nasi sowie eine "Dispositio ad hernias" vor und der Hoden ist teilweise atrophisch. In der Familie des Patienten wurden ähnliche Befunde erhoben.

Es ist anzunehmen, daß eine weitere systematische Untersuchung des Krankengutes auf dysraphische Störungen hin sich als ergiebig erweisen wird. Ob tatsächlich eine pathogenetische Beziehung zum PJS daraus abzuleiten ist, ist bis jetzt nicht stichhaltig nachzuweisen. Eine Verbindung kann nach VANKOS (1962) allein deshalb nicht ausgeschlossen werden, weil die Pigmentierung teilweise an den embryonalen Verschmelzungslinien lokalisiert sind.

Andere Autoren berichten über angeborene Herzfehler (VANKOS, 1962; CORNWELL, 1973), Aneurysmen der Hirngefäße (CORNWELL, 1973), Leberzysten und Zysten der Gallengänge (SHIBATA, 1970) sowie der Nieren. FARQUET (1969) beschreibt einen PJS-Patienten mit "maladie renale plurikystique". KIESELSTEIN (1969) stellt eine jüdische Familie vor, bei der das PJS in Kombination mit "polycystic disease of the kidneys" vorliegt. Gleichzeitig wurde von KIESELSTEIN (1969) ein abnorm langes Y-Chromosom vorgefunden.

2. Neurokutane Symptome

Von einigen Autoren werden Parallelen zum M. RECKLINGHAUSEN aufgezeigt. Hierzu MUSGER (1963): "Irisveränderungen, Akustikusneurinome und Schwannome des Darmtraktes sprechen für eine pathogenetische Verwandtschaft der Pigmentfleckenpolypose mit der RECKLINGHAUSENschen Phakomatose". KLOSTERMANN (1960) bestätigt die Kombination mit Akustikusneurinomen, SZKLANNY (1973) beschreibt einen Patienten mit zahlreichen Neurofibromen der Haut und BRÜNDEL (1976) stellt einen Patienten mit angeborener Irisatrophie vor. KLEEMANN (1967) hat einen Patienten mit "bräunlich pigmentierten derben Fibromen beiderseits im Jochbeinbereich" vorzuweisen, worin er ebenfalls einen Hinweis auf ein neurokutanes Geschehen vermutet. SACHS (1961) beschreibt einen Patienten mit zentralem Nystagmus und Blickrichtungsnystagmus. Darin, daß "hierfür die subkortikalen Blickzentren der Mittelhirn- und Brückenhaube verantwortlich sind", sieht er einen Zusammenhang zu anderen Phakomatosen.

3. Mammae

Bei den weiblichen Patienten können des öfteren Veränderungen an den Mammae festgestellt werden. *Fibroadenome* werden beschrieben von BURDICK (1963), HUMPHRIES (1966), DOZOIS (1969), MANEGOLD (1969). Letzterer hat auch eine Patientin mit Mastopathia fibrocystica beschrieben. An der gleichen Patientin diagnostiziert er eine Frühform eines Mammakarzinoms mit Milchgangspapillomen. DOZOIS (1969) und MANEGOLD (1969) stellen Vorliegen von "papillary adenocarcinoma" fest.

4. Endokrine Störungen

Zu den mit einer gewissen Regelmäßigkeit in Erscheinung tretenden Begleitsymptomen an Patienten mit PJS gehören auch hormonelle Störungen.

Bei einem Patienten von HÖFER (1967) war eine Strumektomie erforderlich wegen retrosternaler Struma, bei einem Patienten von OLSON (1971) erfolgte Resektion eines Adenoms der Schilddrüse. Vorliegen von Schilddrüsenadenomen beschreiben auch DOZOIS (1970) und SALEM (1972). Letzterer schließt allerdings bei seiner Patientin einen Zufallsbefund wegen der relativ hohen Inzidenz an Schilddrüsenadenomen nicht aus.

Keimdrüseninsuffizienz an Patienten mit PJS wurde von folgenden Autoren beschrieben:

NETTER LAMBERT (1973) berichtet über "le cas d'une jeune fille ayant depuis la puberté des ménometrorrhagies par absence de formation du corps jaune" und "absence de réponse ovarienne aux H.C.G.".

CHAPPUIS (1971) beschreibt "...règles irrégulières, aménorrhoe depuis six mois ...".

LAUBE (1968), bei einer 18jährigen Patientin hatte sich 3 Jahre nach Menstruationsbeginn eine sexualhormonelle Insuffizienz eingestellt.

REID (1965): "Her first period had occurred at the age of 20 and after that she had had only one very scanty period per annum". Sektionsbefund: "The adrenals appeared slightly enlarged and contained small cortical nodules. The ovaries showed very few corpora albicantes or atretic follicles. She suffered from amenorrhea".

SALEM (1972): "...a male presenting with clinical and biochemical findings of the impaired androgen production."

CHAPPUIS (1971) stellt an seiner Patientin zusätzlich einen Hyperinsulinismus fest.

Die Kombination des PJS mit endokrinen Fehlfunktionen kann nicht als charakteristisch für die Erkrankung angesehen werden, gewinnt aber doch Bedeutung für das klinische Gesamtbild. LEITGES (1966) vermutet, daß die Keimdrüseninsuffizienz in der Genese u.U. eine Rolle spielt.

5. Ovartumoren

Der neben Pigmentierung und Polyposis mit der höchsten Beständigkeit vorliegende Befund sind O v a r i a l-Tumoren. Hierzu CHRISTIAN (1971): "There have now been 15 patients reported with ovarian tumors and the PJS. Persons exhibiting the PJS have a relative risk 20.4 times greater than non PJS-population of having an ovarian tumor or an incidence of ovarian tumors some 2,040 per cent higher than the non PJS-population. That is that the probability that the two conditions are

biologically related is greater than 99 %". Bei einer Literaturübersicht aus dem Jahre 1970 fand DOZOIS Ovar-tumoren an 16 von 115 Frauen mit PJS. Das entspricht einer Häufigkeit von 14,5 %. In seiner Zusammenstellung von 1973 hat der Autor noch 3 weitere solcher Fälle ermittelt (Tab. 7).

Zur Vervollständigung der Übersicht sind inzwischen einige neue Fälle hinzuzufügen:

1. STEENSTRUP (1972): 20jährige Patientin, SCAT an beiden Eierstöcken; an einem Ovar zusätzlich Vorliegen eines muzinösen Kystadenoms.
2. BIENKOWSKI (1974): 46jährige Patientin, SCAT an beiden Eierstöcken.
3. NETTER LAMBERT (1975): 21jährige Patientin mit SCAT an einem Ovar; 26jährige Patientin mit dem gleichen Befund.

Case	Authors	Age* (yr)	Reported Diagnosis
1	Dickson	22	Malignant granulosa cell
2	Tseng and Braunstein	21	Brenner tumor of rt. ovary; dysgerminoma of lt. ovary
3	Berkowitz et al.	20	Simple cyst
4	Berkowitz et al.	19	Malignant granulosa cell tumor
5	Jeghers et al.	14	Simple cyst
6	Jeghers et al.	9	Multiple cyst
7	Dormandy	55	Cystadenoma
8	Dormandy	60	Cystadenoma
9	Humphries et al	41	Papillary cystadenoma
10	Horn et al.	40	Papillary carcinoma with spindle cells
11	Burdick et al.	19	Granulosa cell tumor
12	Harnack	38	Indeterminate
13	Christian et al.	4 1/2	Granulosa-theca cell tumor
14	Reid	39	Cellular aggregate or granulosa cell aggregate
15	Dozois et al.	15	Cystadenofibroma
16	Dozois et al.	39 41	Simple cyst Mucinous cystadenoma
17	Scully	21	Sex-cord tumor with annular tubules of both ovaries
18	Scully	21	Brenner tumor of rt. ovary
19	Scully	17	Granulosa cell hyperplasia (? tumor) of both ovaries

* Age when ovarian neoplasia was diagnosed.

Revised by Scully: Cases 3, 5, 6, 7, 8 and 12 not reviewed by Scully.

Same patient.

Original diagnosis (not reported elsewhere).

Revised Diagnosis Neoplasma in Other Systemy	
Dysgerminoma	None
Sex-cord tumor with annular tubules of rt. ovary: dysgerminoma of lt. ovary	None
...	None
Lipoid cell tumor, (?) malignant	
...	None
...	None
...	None
...	Nodular goiter, multiple bronchial adenomas papilloma of bladder, carcinoma of stomach
Papillary cystadenoma	Fibroadenoma of breast, tonsillar polyps, adenocarcinoma of colon
Carcinosarcoma	Adenocarcinoma of stomach
Sex-cord tumor with annular tubules	Fibroadenoma of breast
...	None
(?) Sertoli or (?) Sertoli-Leydig cell tumor	None
Sex-cord tumor with annular tubules	Adrenal nodules, carcinoma of duodenum
Serous adenofibroma	None
Simple cyst	Papillary adenocarcinoma of breast
Mucinous cystadenoma	None
Sex-cord tumor with annular tubules of both ovaries	None
Sex-cord tumor with annular tubules of rt. ovary	None
Sex-cord tumor with annular tubules of both ovaries	None

Tab. 7: PJS und Ovarietumoren (aus: DOZOIS, Ovarian
tumors associated with the Peutz-Jeghers-
syndrome, Prog Clin Cancer 5:187-93, 1973)

Die tatsächliche Häufigkeit der Tumoren liegt wahrscheinlich höher, jedoch sind viele von ihnen sehr klein und deshalb auch mikroskopisch leicht zu übersehen. Ferner werden nicht alle Frauen mit PJS hinreichend gründlich gynäkologisch untersucht. Zur genauen Abklärung hält SCULLY (1970) aber sogar eine Ovarialbiopsie für erforderlichlich.

Alter.

Bei jungen Patientinnen sind normalerweise Ovarutumoren sehr selten. Beim PJS liegt nun das Alter der Patientinnen z.Z. der Diagnosestellung zwischen 4 1/2 und 60 Jahren. Nach der tabellarischen Übersicht von DOZOIS (1973) sind 12 Patientinnen 22 Jahre alt und jünger, 3 davon nicht älter als 15 Jahre und die Patientin von CHRISTIAN (1964) mit der Pubertas praecox zählt gar nur 4 1/2 Jahre. Auch bei den neu hinzugekommenen Fällen liegt das Manifestationsalter zweimal unter dem 22. Lebensjahr. Gewöhnlich manifestieren sich Ovarutumoren erst mit etwa 50 Jahren.

Bei einer Reihe der aufgeführten Ovarutumoren besteht wahrscheinlich keinerlei Beziehung zum PJS, da sie nur jeweils einmal an den Patientinnen beobachtet werden konnten. Dies gilt (vgl. Tab.7) für den Lipoidzelltumor (1x), den Sertoli-Leydig-Tumor (1x), das Karzinosarkom (1x), den "tumor of undetermined nature" (DOZOIS, 1973) sowie für die viermal vorliegenden einfachen Zysten.

Dagegen sind folgende Tumoren öfters an den Patientinnen anzutreffen:

1. Kystome

Bei diesen meist gutartigen Tumoren epithelialer Herkunft handelt es sich um Adenome mit stärkerer Erweiterung der drüsigen Lumina. In Kombination mit dem PJS werden in den hier zugrundegelegten Fällen 6 solcher Tumoren beschrieben (s. Tab. 7). Zweimal liegen jeweils Kystadenome bzw. muzinöse Kystadenome vor, je einmal ein papilläres Kystadenom und ein Kystadenofibrom. Sie machen durchschnittlich 32 % aller Ovarietumoren aus (SCULLY, 1970). Bei den PJS Patientinnen treten sie mit 30 % also in normaler Häufigkeit auf. Somit scheint kein tieferer Zusammenhang zum PJS zu bestehen. DOZOIS (1973) gibt allerdings zu bedenken: "Because we were looking for some relationship between the intestinal polyps and the ovarian tumors, we were most interested to find that, in rare instances ^{1,2}, mucinous cystadenoma may contain goblet and Paneth cells, indicating that some of these tumors may have an endodermal origin". Im eigenen Untersuchungsgut des Autors lagen keine derartigen Befunde vor.

1 = Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 3-1969). New Eng. J. Med. 280:156-60, 1969

2 = MASSON, P.: Sur la presence de cellules argentaffines dans les kystes pseudomucineux de l'ovaire. Un. Med. Canada 67:2-5, 1938

2. Dysgerminom

Das Dysgerminom ist ein hochmaligner solider Keimzell-tumor des Ovars, das dem Seminom des Hodens entspricht und ihm histologisch ähnelt. Man vermutet seine Entstehung aus dem undifferenzierten Keimepithel - dem Ursprung der primordialen Geschlechtszellen. Es handelt sich um eine relativ seltene Form von Ovar-tumoren. Deshalb erscheint es möglich, daß sein Vor-kommen bei 2 Fällen von PJS signifikant ist. Aller-dings steht ein endgültiger Schluß hierzu noch aus.

3. SCAT (= "sex cord tumor with annular tubules", SCULLY, 1970)

SCULLYs Ermittlungen über diese sehr seltene Form von Ovar-tumoren ergaben, daß drei seiner zehn Pa-tientinnen zusätzlich PJS-Trägerinnen waren. Dies erscheint angesichts der extremen Seltenheit des Tu-mors als signifikant. Es erfolgte daraufhin eine Durch-sicht der bis zu diesem Zeitpunkt bekannten PJS-Fälle, bei denen auch Tumoren am Ovar aufgetreten waren (s. Tab. 8). Als Resultat dieser Überprüfung konnte der Autor drei weitere Male SCAT nachweisen (es handelt sich um die Veröffentlichungen von TSENG, 1954; BURDICK, 1963 und REID, 1965; diese Autoren hatten die Diagnose Granulosazelltumor gestellt).

Authors	Their diagnoses	Scully's diagnoses on review	Comments
Dormandy ⁶	Cystadenoma	—	—
Humphries et al. ¹¹	Papillary cystadenoma	Papillary cystadenoma, mixed mucinous and endometrioid	—
Dozois et al. ⁶	Cystadenofibroma	Serous adenofibroma	—
Case 1	Mucinous cystadenoma	Mucinous cystadenoma	—
Case 2	Papillary carcinoma with spindle-cell elements	Carcinosa	—
Horn et al. ¹⁰	Malignant granulosa cell tumor with late metastases	? Sertoli-cell tumor, ? Sertoli-Leydig cell tumor	No biopsy of metastases
Berkowitz et al. ¹	Granulosa-theca cell tumor	Dysgerminoma	Isosexual precocity
Christian et al. ⁸	Malignant granulosa cell tumor	Dysgerminoma, L. O., Adenofibroma, R. O., SCTAT, R. O.	—
Dickson ⁴	Dysgerminoma, L. O., Brenner tumor, R. O.	SCTAT	—
Tseng & Braunstein ²²	Granulosa cell tumor	SCTAT	—
Burdick et al. ²	Cellular aggregate of granulosa cell type	SCTAT	—
Reid ¹⁷			

Tab. 8: Vorkommen von Ovarialtumoren beim PJS (aus: SCULLY, SCAT - a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome, Cancer 25: 1107-21, 1970)

Bei den neuerdings beschriebenen Fällen von STEENSTRUP (1972), BIENKOWSKI (1974) und NETTER LAMBERT (1975) diagnostizierten die Autoren ebenfalls das Vorliegen eines SCAT. Insgesamt werden bis jetzt also mindestens 10 Fälle von PJS und dieser Art von Ovarialtumoren erwähnt.

Histologie.

Nach SCULLY (1970) liegen die Tumoren multifokal im Ovar und zwar in den äußeren Rindenbezirken, im Stroma oder an beiden Orten gleichzeitig. Sie werden vorgefunden an einem oder beiden Ovarien. Der Autor macht darauf aufmerksam, daß bei einigen Fällen mit einseitigem Vorkommen

das kontralaterale Ovar nicht untersucht worden war. Die Konsistenz der Tumoren sei teils weich, teils fest, nur einmal sei komplette Verkalkung vorgelegen. Degenerative Veränderungen in Form diverser Verkalkungen gehören zu den Besonderheiten dieser Tumoren, wenn sie in Verbindung mit dem PJS auftreten. Die Farbe der Tumoren sei manchmal leicht gelblich. Der Autor vertritt die Ansicht, daß die Tumoren primär von den Granulosazellen ausgingen, das Wachstumsmuster entspräche allerdings eher dem der Sertoli-Zellen. Feingeweblich bestehen die Tumoren aus rundlichen Epithelnestern, die eosinophile Hyalinkörper enthalten. Letztere vereinigen sich teilweise zu komplexen Haufen. Stellenweise liegt eine hyaline Verdickung der Basalmembranen vor. Die Kerne der Tumorzellen sind sphärisch oder unregelmäßig geformt und besitzen nur einen Nukleolus; sie liegen palisadenartig am Rande der Nester und um die Hyalinkörper. Die Tumorzellen haben reichlich helles, von Fettvakuolen durchsetzten Zytoplasma. Das Zytoplasma liegt zwischen parallel angeordneten Kernreihen und verleiht den Strukturen dadurch ein tubulusartiges Aussehen, ähnlich dem, wie man es im präpubertalen Hoden findet. Aus diesem Grunde prägt SCULLY (1970) die Bezeichnung "sex cord tumors with annular tubules". Der Autor ist sich unklar darüber, von welchen zellulären Elementen die Tubuli abstammen. Die Epithelnester zeigen nach SCULLY (1970) zweierlei Strukturen: "The epithelial nests had two basic architectural patterns. The simpler was that of a continuous closed tubule, shaped like a ring or a wheel, with a hyaline body at its center. The more complex, larger nests were composed of a network of continuous tubules rotating about numerous hyaline bodies, some single, other coalescent. In several cases, the annular

tubules were continuous with longitudinal solid tubules". Zwischen den Nestern mit Tumorzellen befindet sich normales Ovarstroma. Es werden auch Zellen, die den Leydig-Zellen oder den Luteinzellen ähneln, angetroffen. Nach SCULLY (1970) zeigen die Neoplasmen in mehreren Fällen sogar "estrogenic manifestations". Das hyaline Material kann allerdings auch so zahlreich sein, daß es die meisten oder gar alle zellulären Elemente verdrängt.

Handelt es sich nun bei diesen Tumoren um Hamartome oder um echte Neoplasmen?

Nach SCULLYs(1970) Ansicht liegt ein bösartiger Tumor der Sertoli-Zellen vor, NETTER (1975) dagegen vertritt eine andere Meinung: "Pour d'autres auteurs, et tel est notre avis, il s'agirait plutôt d'un hamartome au même titre que les polypes intestinaux".

Es ist festzuhalten, daß bei einigen dieser Patientinnen darüberhinaus Tumoren anderer Organsysteme anzutreffen sind (vgl. Tab 7).

Wegen des - wie oben ausgeführt - mehrmaligen gemeinsamen Auftretens erhebt sich die Frage, ob das für die Polpose verantwortliche Gen auch die Bildung der Ovartumoren beeinflusst. Hierzu NETTER (1975): "La réponse est malaisée, puisque nous ne connaissons pas exactement la nature de la lésion ovarienne, et nous ne savons d'ailleurs pas mieux si les cellules de la granulosa ont la même origine embryologique que l'épithélium intestinal?" SCULLY (1970) stellt hierzu fest: "The exact origin of the various constituents of the ovary cannot be established, but

recent advances in embryology suggest that the endoderm may be the common progenitor of both the mucosal lining of the intestine and portions of the ovary. This may be the link between hamartomas and ovarian tumors". Auffallend ist in diesem Zusammenhang, daß niemals Hodentumoren bei Patienten mit PJS beobachtet werden konnten.

VI. Pathogenese

Nach KOCH (1972) ordnen heute die meisten Autoren die Pigmentfleckenpolypose den Phakomatosen zu. Dieser Begriff wurde von van der HOEVE (1921) geprägt. Er versteht darunter Krankheiten, die durch frühembryonale Entwicklungsstörungen bedingt sind. Kennzeichnend für sie sind Veränderungen an Haut, Auge, ZNS und anderen Organen. Diese Veränderungen bestehen aus Flecken, geschwulstähnlichen Fehlbildungen und echten Tumoren. Die Benennung "Phakomatose" leitet van der HOEVE (1921) aus dem griechischen Wort "phakos" (= Muttermal) ab. Tab. 9 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Phakomatosen.

1. Neurektodermale Fehldifferenzierung

MUSGER (1963) bezeichnet Phakomatosen als Mißbildungs-krankheiten, die sich aus Dysplasien entwickeln, also aus "feineren systematischen Migrations- und Differenzierungsstörungen bei schon geschlossenem oder fehlgeschlossenem Neuralrohr". Sie können auch nach Abschluß

des Wachstums jederzeit fortschreiten, wobei dann typischerweise geschwulstähnliche Hyperplasien oder echte Tumoren im Neuroektoderm und Mesenchym entstehen. Diese Gegebenheiten treffen bei der Pigmentfleckenpolypose zu. Es kommen noch weitere Hinweise dazu, die auf das Vorliegen einer Phakomatose hindeuten, wie das Vorhandensein einzelner Merkmale (hier der Pigmentierung) schon bei der Geburt oder zumindest Manifestation in früher Kindheit und Auftreten neuer Störungen mit zunehmendem Alter.

Phakomatosen

Tuberöse Sklerose	(BOURNEVILLE, PRINGLE)
Neurofibromatose	(v.RECKLINGHAUSEN)
Angiomatose des ZNS	(v.HIPPEL-LINDAU)
Teleangiektatische Nävi von Haut und Gehirn	(STURGE, WEBER, KRARBE)
Pigmentfleckenpolypose	(PEUTZ, JEGHERS)
Melanophakomatosen	
Naevus fuscoceruleus ophthalmomaxillaris	(OTA)
Neurokutane Melanoblastose	(TOURAINÉ)

Tab. 9: Die Phakomatosen (aus: BALTZER, Ein Beitrag zu den Melanophakomatosen, Beitr. path. Anat. 137:99-119, 1968)

Untermuert wird die Hypothese einer neurektodermalen Entstehung der Polypen dadurch, daß KLOSTERMANN (1960) der histologische Nachweis einer nervösen Wucherung im Polypenfuß bei einem seiner Patienten gelang. Diese ist mit dem von MASSON in der Appendix beschriebenen "muskulonervösen Komplex" identisch. Die Fehlinduktion der nervösen Elemente kann auch zur geschwulstartigen Entfaltung umliegender, nicht nervöser Gewebe führen. Dadurch kommt es dann zur Ausbildung von Mischgeschwülsten oder Hamartomen. Für die Pigmentflecken gilt, daß sie teilweise "enge Lage Beziehungen zu den embryonalen Saumregionen des Gesichtes (Lippensaum, Raphe buccalis, Lidrand, embryonale Augenspalte)" zeigen (KLOSTERMANN, 1960) und damit ebenfalls zu den dysraphischen Störungen gezählt werden können.

2. Pathogenetische Beziehung der Phakomatosen untereinander

Neben den Kardinalsymptomen stößt man bei Patienten mit PJS immer wieder auf Begleitsymptome, die charakteristischerweise bei einer der anderen Phakomatosen vorliegen. Z.B. zeigt einer der Patienten von KLOSTERMANN (1960) zusätzlich ein Akustikusneurinom (normalerweise beim M. RECKLINGHAUSEN). Überhaupt ist mit der Wucherung n e u r o - muskulärer Elemente eine Annäherung an die Neurofibromatose RECKLINGHAUSEN gegeben, bei der ebenfalls wieder intestinale Neurinome eine Verknüpfung zum PJS möglich erscheinen lassen.

Auffällig in dieser Hinsicht ist auch das - allerdings seltene - Auftreten geistiger Retardierung in Kombination mit dem PJS, da Intelligenzdefekte zur Symptomatik

einiger anderer Phakomatosen gehören (wie u.a. zur tuberösen Sklerose und zur STURGE-WEBERSchen Krankheit).

Dies läßt vermuten, daß u.U. engere verwandtschaftliche Beziehungen unter den Phakomatosen bestehen. KLOSTERMANN (1960) sieht trotz eventueller pathogenetischer Parallelen die Pigmentfleckenpolypose als ein genetisch unabhängiges und selbständiges Krankheitsbild an.

Einige Autoren konnten Beziehungen zum GARDNER-Syndrom aufzeigen. RUBIN (1972) beschreibt das Vorhandensein des GARDNER-Syndroms bei einem Onkel eines Patienten mit dem PJS. Gemeinsames Auftreten dieser beiden - sehr seltenen - Krankheitsbilder innerhalb einer einzigen Familie läßt möglicherweise engere Zusammenhänge vermuten als bisher ermittelt werden konnten. DUBARRY (1971) vertritt sogar die Hypothese, daß "ein autosomales Gen vorliegt, das a l l e i n verantwortlich ist für die Entstehung der wichtigsten Polyposen (darunter versteht der Autor des PJS, das GARDNER-Syndrom und die familiäre Polypose)". Er stellt einen Krankheitsfall vor, der für diese Theorie spricht: unter seinem Patientengut fand sich ein Fall mit Polypose des gesamten Intestinums sowie einem Naevus, epidermoiden Zysten und Odontomen des Oberkiefers. Es könnte hier also "eine Übergangsform zwischen dem GARDNER Syndroms und dem PJS vorliegen.

3. Metabolische Dysfunktion

LAUMONIER (1965) stellt eine andere Hypothese über die pathogenetischen Zusammenhänge auf. Er diskutiert für die Pigmentierung eine metabolische Dysfunktion mit gesteigerter Melaninproduktion als Ursache. Die Polypose

führt LAUMONIER (1965) ebenfalls auf Störungen im Metabolismus zurück, durch die "es auf Grund von qualitativen und quantitativen Veränderungen der Schleimsekretion nach einer primären Hyperplasie der Mukosa - verursacht durch Stasenbildung des pathologischen Schleims und nachfolgender Distension der Krypten - zur sekundären Polypenbildung kommen soll". LEITGES (1966) macht ebenfalls eine Störung des Melaninstoffwechsels für die Pigmentation verantwortlich. Als Ursache der metabolischen Dysfunktion vermutet LAUMONIER (1965) einen angeborenen Enzymmangel. Er führt aber diese Theorie nicht weiter aus (WILLIS, 1965, schließt sich in seiner Ansicht LAUMONIER an).

VII. Veröffentlichungen über die Pigmentfleckenpolypose in den Jahren 1960 - 1976

Veröffentlichungen über die Pigmentfleckenpolypose erschienen in den Jahren 1960 - 1976 in folgenden Ländern (die angegebenen Zahlen enthalten die Nummern des Schrifttumsverzeichnisses):

<u>Ägypten:</u>	1 Veröffentlichung (81)
<u>Argentinien:</u>	1 Veröffentlichung (168)
<u>Australien:</u>	5 Veröffentlichungen (60, 102, 141, 221, 325)
<u>Belgien:</u>	2 Veröffentlichungen (243, 262)

- Brasilien: 6 Veröffentlichungen (7, 65, 184, 197, 252, 327)
- Bulgarien: 1 Veröffentlichung (5)
- Chile: 2 Veröffentlichungen (159, 176)
- Costa Rica: 2 Veröffentlichungen (199, 267)
- Deutschland: 43 Veröffentlichungen (3, 17, 42, 45, 58, 75, 79, 82, 104, 105, 113, 115, 117, 118, 129, 138, 144, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 155, 157, 158, 170, 172, 188, 206, 210, 211, 212, 223, 227, 235, 260, 266, 274, 275, 276, 290, 310)
- England: 23 Veröffentlichungen (40, 43, 47, 51, 68, 91, 142, 143, 145, 164, 167, 174, 178, 181, 191, 216, 224, 261, 281, 293, 314, 322, 326)
- Finnland: 3 Veröffentlichungen (127, 139, 258)
- Frankreich: 40 Veröffentlichungen (8, 10, 19, 24, 28, 36, 37, 38, 53, 54, 62, 77, 88, 98, 101, 106, 107, 109, 112, 114, 122, 135, 171, 137, 186, 194, 204, 217, 218, 219, 220, 222, 263, 269, 270, 294, 295, 309, 315, 316)
- Griechenland: 1 Veröffentlichung (11)
- Holland: 5 Veröffentlichungen (177, 291, 208, 320, 323)

<u>Indien:</u>	5 Veröffentlichungen (14, 30, 64, 236, 313)
<u>Irland:</u>	1 Veröffentlichung (70)
<u>Israel:</u>	3 Veröffentlichungen (76, 146, 292)
<u>Italien:</u>	16 Veröffentlichungen (15, 32, 48, 52, 55, 67, 87, 94, 169, 180, 202, 231, 232, 264, 277, 301)
<u>Japan:</u>	20 Veröffentlichungen (96, 119, 124, 125, 126, 130, 131, 132, 140, 147, 160, 214, 229, 230, 298, 299, 305, 328, 330, 331)
<u>Jugoslawien:</u>	3 Veröffentlichungen (137, 271, 319)
<u>Kanada:</u>	3 Veröffentlichungen (41, 179, 282)
<u>Libanon:</u>	1 Veröffentlichung (268)
<u>Malaysien:</u>	2 Veröffentlichungen (2, 300)
<u>Norwegen:</u>	1 Veröffentlichung (154)
<u>Österreich:</u>	2 Veröffentlichungen (250, 285)
<u>Philippinen:</u>	2 Veröffentlichungen (86, 329)
<u>Polen:</u>	15 Veröffentlichungen (31, 35, 44, 63, 89, 128, 136, 161, 162, 163, 182, 215, 233, 238, 297)
<u>Rumänien:</u>	3 Veröffentlichungen (13, 59, 251)
<u>Schweden:</u>	3 Veröffentlichungen (21, 33, 288)
<u>Schweiz:</u>	4 Veröffentlichungen (84, 99, 198, 312)
<u>Spanien:</u>	9 Veröffentlichungen (29, 50, 95, 97, 134, 195, 203, 209, 241)
<u>Südafrika:</u>	2 Veröffentlichungen (6, 225)
<u>Tschechoslowakei:</u>	5 Veröffentlichungen (20, 265, 289, 296, 334)
<u>UdSSR:</u>	17 Veröffentlichungen (39, 93, 110, 200, 245, 246, 247, 248, 253, 259, 280, 283, 302, 303, 317, 318, 335)
<u>Ungarn:</u>	3 Veröffentlichungen (120, 242, 311)

<u>USA:</u>	78 Veröffentlichungen (1, 4, 12, 16, 18, 22, 23, 25, 26, 27, 34, 46, 49, 56, 57, 61, 66, 69, 71, 72, 73, 74, 78, 80, 83, 85, 90, 92, 100, 103, 111, 116, 121, 123, 133, 156, 165, 166, 175, 183, 185, 187, 189, 190, 192, 193, 196, 201, 205, 207, 208, 213, 226, 228, 234, 237, 239, 240, 244, 249, 254, 255, 256, 257, 272, 273, 278, 279, 284, 286, 287, 304, 306, 307, 321, 324, 332, 333)
<u>Venezuela:</u>	1 Veröffentlichung (9)

Wie sich aus der Zusammenstellung erkennen läßt, kommt das PJS bei allen Rassen vor, wobei die meisten Beobachtungen aus den USA, Deutschland, Frankreich, Großbritannien und der UdSSR stammen.

VIII. Genetik:

Zusammenfassende Darstellungen über die Genetik der Pigmentfleckenpolypose sind in den Monographien und Handbuchbeiträgen von KLOSTERMANN (1960), BARTHOLOMEW (1962), OLLENDORF-CURTH (1966), McCONNELL (1966), KOCH (1966/1972), KOMATSU (1968), UTSUNOMIYA (1975) und WAARDENBURG (1961) enthalten. Sie führten zu folgenden Ergebnissen:

Vorkommen

Das Vorkommen der Pigmentfleckenpolypose wurde bei allen Rassen beobachtet. Es liegen Berichte über Erkrankungen bei Weißen, Negern, Mulatten, Indern, Ostindern, Japanern und Chinesen vor. Die Häufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung ist unbekannt. Frühere Beobachter stellten eine scheinbare Bevorzugung von Menschen mit dunklerer Haut- und Haarfarbe fest. Inzwischen hat sich erwiesen, daß Hellhäutige genauso betroffen sein können.

Beide Geschlechter werden mit gleicher Häufigkeit von der Krankheit befallen. Bei KLOSTERMANN (1960) waren von 132 Patienten 63 Männer und 69 Frauen; bei BARTHOLOMEW (1962) von 192 Patienten 88 Männer und 94 Frauen; bei UTSUNOMIYA (1975) lag ein Verhältnis von Männern zu Frauen wie 1 zu 1,13 vor. Diese Zahlen könnten auf eine leichte Häufung beim weiblichen Geschlecht schließen lassen. Sie liegen aber nach KLOSTERMANN noch im Bereich der Abweichung des Fehlers der kleinen Zahl.

Heredität

Stammbäume über das Auftreten des PJS in z w e i Generationen stellen folgende Autoren auf:

MICHALANY (1962)

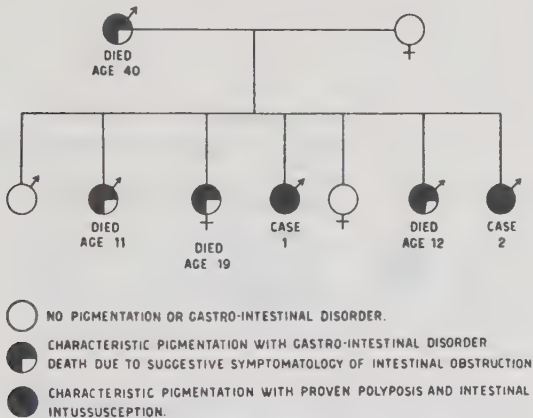


Abb. 7: Beobachtung MICHALANY (1962)

Vorgestellt wird Family A, bestehend aus 9 Mitgliedern, nämlich den Eltern und 7 Kindern (davon 5 Söhne und 2 Töchter). Der Vater zeigte die typische Pigmentierung und verstarb im Alter von 40 Jahren an Darmverschluß. Die gleiche Todesursache wird für die 3 frühzeitig verstorbenen Kinder angegeben, die nach Aussagen der Mutter

ebenfalls pigmentiert waren. Ein Sohn und eine Tochter sind gesund, bei den beiden vom Autor untersuchten Patienten (Case 1, Case 2) liegt jeweils das komplette Syndrom vor. In dieser Familie fällt die außergewöhnlich hohe Inzidenz (71 % in der 2. Generation) auf, die nach den anderen Literaturangaben normalerweise bei 40 - 50 % liegt.

BURDICK (1963).

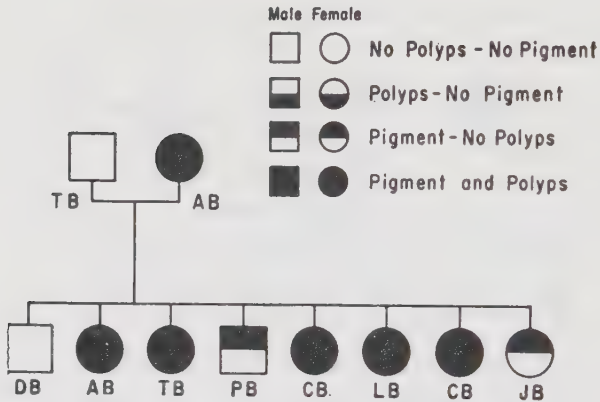


Abb. 8: Beobachtung BURDICK (1963)

Es handelt sich um den Stammbaum von 2 Generationen einer Familie, wobei der Vater gesund ist und die Merkmale des PJS von der Mutter teilweise oder vollständig an die Kinder weitergegeben werden. Lediglich bei einem der Söhne,

der mit 11 Jahren an den Folgen einer Bronchopneumonie und eines Lungeninfarktes verstorben ist, waren keine Hinweise auf das Vorhandensein eines PJS zu finden. An den restlichen Kindern ergaben sich folgende Befunde: Beim Sohn PB (6 Jahre) ist nur die Pigmentierung vorhanden, das gleiche gilt für die Tochter JB (8 Jahre). Bei den Töchtern TB (10 Jahre) und CB (3 Jahre) ist das volle Syndrom ausgeprägt. Tochter AB, die ebenfalls das komplette Syndrom zeigte, verstarb 19-jährig an einer akuten Peritonitis unbekannter Genese. Bei ihr lag zusätzlich ein paralytischer Ileus vor, außerdem fanden sich ein Fibroadenom der Brust und ein Tumor vom SCAT-Typ am Ovar. Der Autor berichtet von 2 weiteren Merkmalsträgerinnen in der Familie (Töchter LB und CB). Aus der Tatsache, daß beide bei der gleichzeitigen Vorstellung 2 Jahre alt waren, schließe ich, daß es sich um Zwillinge handeln dürfte. Der Autor liefert hierzu keine näheren Angaben.

PLATIAU (1966)

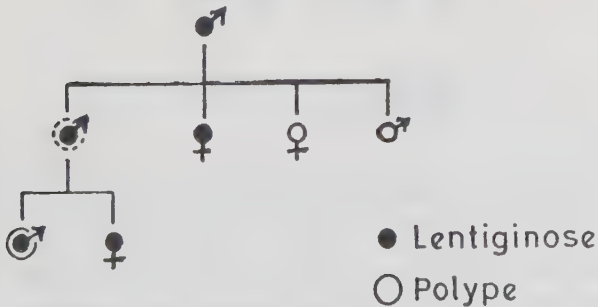


Abb. 9: Beobachtung PLATIAU (1966)

Bei dem Patienten handelt es sich um einen 11-jährigen Knaben, der das volle Syndrom zeigt. Die Schwester hat die Pigmentierung, ist ansonsten gesund. Der Vater des Patienten weist die Pigmentierung auf und klagt außerdem über gastrointestinale Beschwerden. Polypose konnte bei ihm nicht nachgewiesen werden. 3 weitere, nicht untersuchte Familienmitglieder sollen ebenfalls die Pigmentierung tragen.

BAILEY (1971).

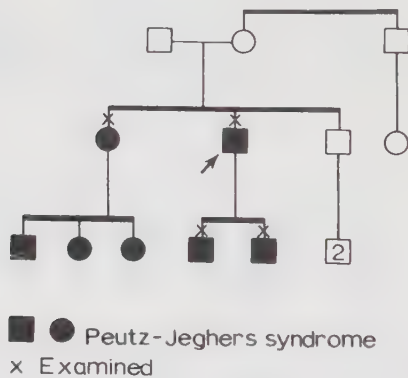


Abb. 10: Beobachtung BAILEY (1971)

Der Patient (Pfeil) zeigt das volle Syndrom, seine Eltern und 2 seiner Geschwister sind gesund. Die Schwester hat

die gleichen Symptome wie der Patient, bei ihren 3 Kindern tritt die Pigmentierung auf. Der ältere Sohn hat auch gelegentlich Abdominalschmerzen, während der jüngere bis zum Zeitpunkt der Untersuchung beschwerdefrei geblieben war. Eine Suche nach Polypen des Gastrointestinaltraktes verlief bei beiden Söhnen negativ.

PRATHNADI (1972).

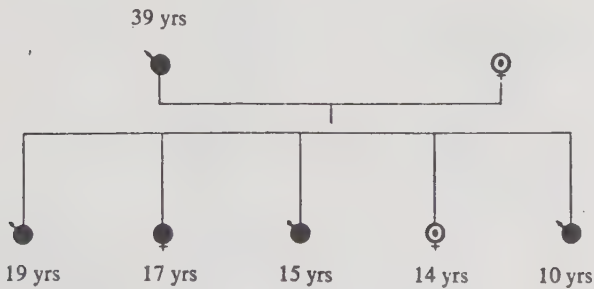
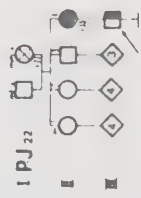
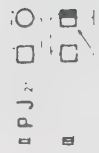
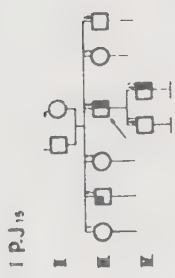
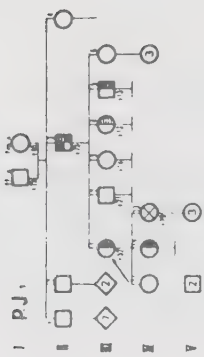


Abb. 11: Beobachtung PRATHNADI (1972)

Vater und alle 4 Söhne zeigen das volle Syndrom. Eine der Töchter ist gesund, die andere zeigt ebenfalls die komplette Merkmalsausprägung. Bemerkenswert ist die hohe



□ male ○ female ◇ male or female □ □ early death
 ■ pigmentation and polypoid ■ pigmentation only
 ■ cancer of the digestive tract ■ malignant disease other than intestinal cancer
 † proband

Inzidenz in der 2. Generation (80 %).

UTSUNOMIYA (1975).

Abb. 12: Beobachtung UTSUNOMIYA (1975)

Der Autor legt die Stammbäume von 7 eigenen Fällen vor. Dabei kann er dreimal (PJ-1; PJ-15 und PJ-22) das Vorkommen des vollen Syndroms in 2 Generationen nachweisen. In 4 weiteren Fällen (PJ-18; PJ-19; PJ-21 und PJ-23) wurde die Symptomatik außer am Patienten an keinem anderen Familienmitglied vorgefunden.

Vorkommen des Syndroms in d r e i Generationen wird berichtet von:

FONTAINE (1961).

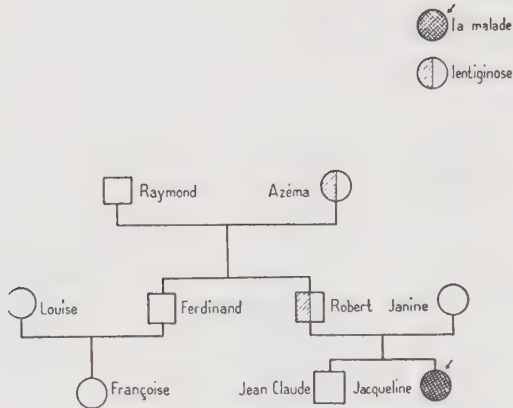


Abb. 13: Beobachtung FONTAINE (1961)

Ausgehend von der 9jährigen Patientin, Jaqueline, die Trägerin des vollen Syndroms ist, erstellt der Autor einen Stammbaum der Familie. Bruder, Mutter und ein Onkel väterlicherseits erweisen sich als gesund. Auch beim Vater liegt zur Zeit der Untersuchung kein pathologischer Befund vor. Der Vater gibt allerdings an, in seiner Jugend eine ausgeprägte Gesichtspigmentierung besessen zu haben, die mit etwa 22 Jahren vollständig verschwand. Die Großmutter väterlicherseits soll einmal die Pigmentierung gezeigt haben, die sich ähnlich wie beim Vater um das 20. Lebensjahr nahezu gänzlich zurückbildete.

REID (1965).

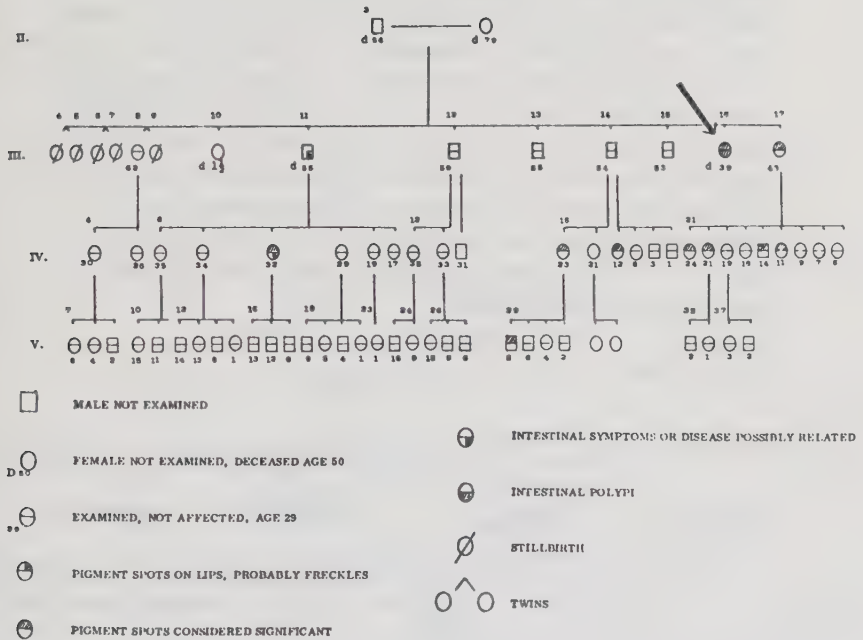


Abb.: 14: Beobachtung REID (1965)

Die vom Autor vorgestellte Patientin (s. Pfeil in Abb.14) verstarb im Alter von 39 Jahren an gastrointestinalen Komplikationen. Bei ihr zeigte sich das Syndrom in voller

Befunde. Eine Schwester der Großmutter mütterlicherseits hatte 7 Kinder (3 Söhne und 4 Töchter). Alle Schwestersöhne zeigten diffuse intestinale Polyposis; die 4 Schwestern sind zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr mit unbekannter Todesursache verstorben.

ANDRÉ (1966).

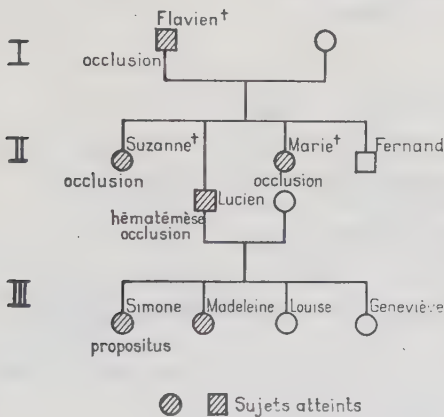
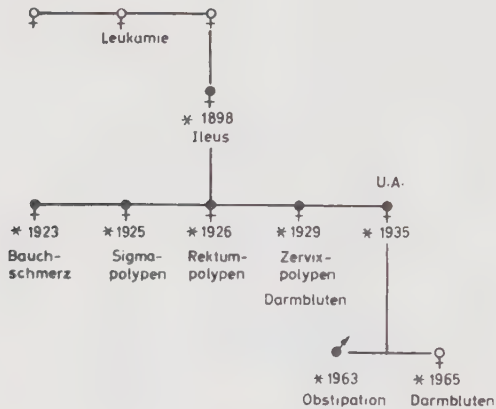


Abb. 16: Beobachtung ANDRÉ (1966)

Bei der Ausgangsprobandin Simone ("propositus" in der Abb.) und bei einer der Schwestern ist das Syndrom voll ausgeprägt, während die beiden anderen Schwestern keinen auffälligen Befund liefern. Beim Vater wird Pigmentierung und eine "Bauchoperation" angegeben. Zwei Tanten der Patientin verstarben vor Erreichen des 25. Lebensjahres an Darmverschluß, der Onkel der Patientin ist gesund. Der

Großvater starb nach einer Bauchoperation, die wegen Vorliegen von Polypose erforderlich war.

MANEGOLD (1969).



(o = Träger mit auffallenden ephelidenartigen perioralen Pigmentationen)

Abb. 17: Beobachtung MANEGOLD (1969)

Der Autor fand Ausprägung des vollen Syndroms bei der Patientin U.A., und Auftreten der Pigmentierung bei allen Schwestern vor (weitere Symptome s. Abb.). Die Mutter zeigte die Pigmentierung, litt häufig an Ileus mit Erbrechen und bemerkte Blutbeimengungen im Stuhl. Der Sohn

der Patientin weist periorale Pigmentflecken auf, die 3jährige Tochter lediglich vereinzelt Flecken auf der Brust. Beide Kinder leiden an Obstipation, bei der Tochter findet sich auch manchmal Blut im Stuhl. An Zusatzbefunden hat die Patientin ein Fibroadenom der Brust, eine Frühform eines Mamma-Ca, Polypen in der einen Kieferhöhle und an der Nase.

KIESELSTEIN (1969)

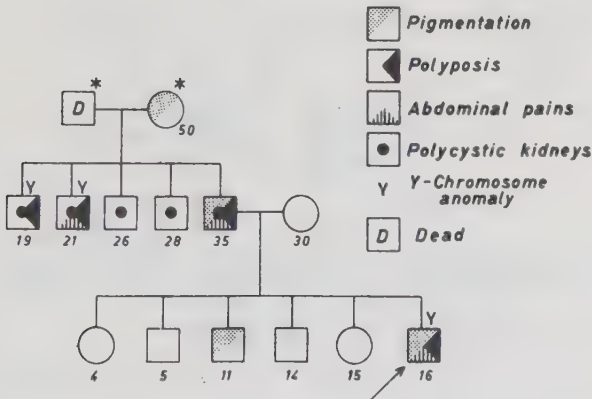


Abb. 18: Beobachtung KIESELSTEIN (1969)

Der Patient (Pfeil in der Abb.) und sein Vater zeigen das volle Syndrom. Bei einem der Brüder ist die Pigmentierung anzutreffen. Zwei Onkel des Patienten weisen die Polypose, die Großmutter väterlicherseits die Pigmentierung auf. Der Vater und dessen 4 Brüder leiden zusätzlich

an "polycystic kidney disease", die beiden Onkel mit der Polypose sowie der Patient selbst besitzen ein abnorm langes Y-Chromosom.

OLSON (1971)

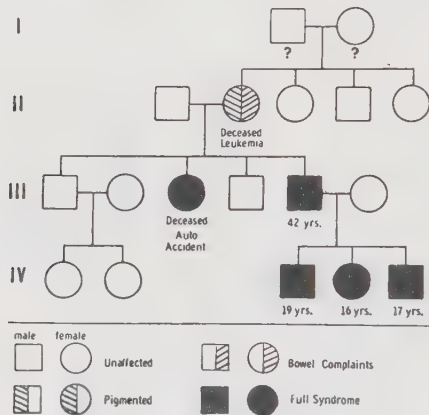


Abb. 19: Beobachtung OLSON (1971)

In dieser Familie litt die Großmutter väterlicherseits an Abdominalkoliken und wies die typische Pigmentierung auf. Sie verstarb an Leukämie. Eine Tochter und ein Sohn von ihren 6 Kindern zeigen Pigmentierung und Polypose. Bei den 3 Kindern dieses Sohnes (2 Jungen, 1 Mädchen) ist ebenfalls das komplette Syndrom vorzufinden.

Vorkommen des Syndroms in 4 Generationen beobachten folgende Autoren:

BARTHOLOMEW (1962)

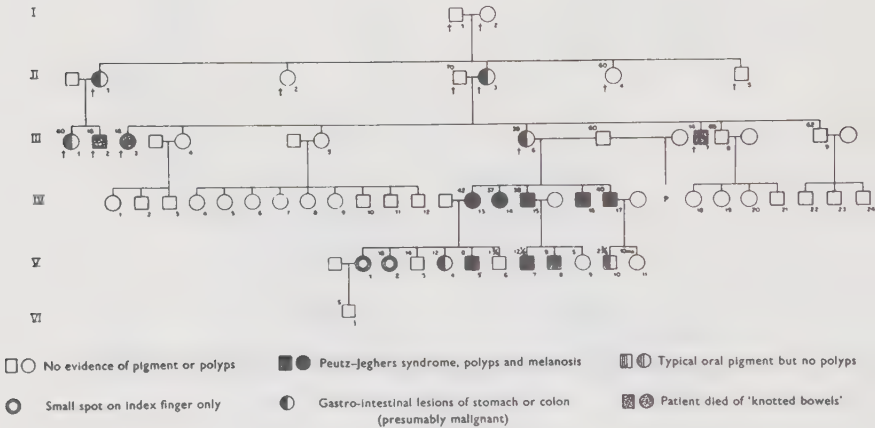


Abb. 21: Beobachtungen nach BARTHOLOMEW (1962)

Der Autor kann in der von ihm untersuchten Harrisburg-family das Syndrom durch 4 Generationen hindurch verfolgen. Volle Ausprägung zeigen IV 13, 14, 15, 16, 17 und V 5, 7 und 8.

McALLISTER (1967)

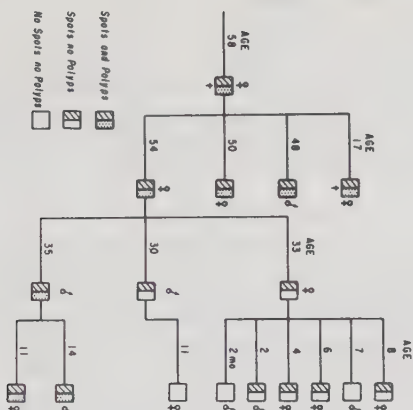


Abb. 22: Beobachtung McALLISTER (1967)

Der Autor legt den Stammbaum einer Familie mit 17 Mitgliedern durch insgesamt 4 Generationen vor. Invaginationen durch Polypen können in jeder Generation angetroffen werden. Die charakteristische Pigmentierung wird bei allen Mitgliedern der ersten 3 Generationen vorgefunden. In der 4. Generation weisen 6 der 9 Kinder die Pigmentierung auf. In der 1. Generation zeigt die weibliche Patientin das volle Syndrom, ihre Kinder ebenfalls. In der 3. Generation findet sich einmal die komplette Symptomatik, in 2 Fällen lediglich die Pigmentierung. In der 4. Generation wird das volle Syndrom zweimal angetroffen.

Zwillingsbeobachtungen

Frühere Zwillingsbeobachtungen stellt KOCH (1972) in seinem Handbuchbeitrag zusammen. Es handelt sich um die Veröffentlichungen von HUTCHINSON (1896), DORMANDY (1957), VAN WIJK (1950), CRONE und LIGHT (1954). Die beiden letztgenannten Autoren beschrieben die Symptomatik an Drillingen. Nach 1960 berichten folgende Autoren über das Vorliegen von PJS bei Zwillingen:

KNUTSEN (1961): Es handelt sich um ein 4 1/2jähriges männliches Zwillingspaar. Ob Ein- oder Zweieiigkeit vorlag, wurde nicht erwähnt. Einer der Knaben zeigt das komplette Syndrom, der andere nur die Polypose.

BURDICK (1963): Hier handelt es sich möglicherweise auch um einen Zwillingsbefund. Bei den zweijährigen Mädchen ist nicht bekannt, ob Ein- oder Zweieiigkeit vorliegt. Beide zeigen das volle Syndrom, haben aber keinerlei Beschwerden zum Zeitpunkt der Untersuchung.

PASTINSKY und VANKOS (1967): Die Autoren stellen 31jährige weibliche und eineiige Paarlinge mit PJS und Polyposis recti vor. Bei beiden Geschwistern war das Merkmal in gleich starker Ausprägung vorhanden.

Nach OLLENDORFF-CURTH (1966) sind die Beobachtungen an Zwillingen für die Beurteilung des Erbganges unvollständig, da nicht immer genaue Angaben über die Eiigkeit vorliegen. Außerdem ist bei jüngeren Individuen späteres Auftreten einzelner, zur Zeit der Untersuchung noch fehlender Komponenten möglich. Wie KLOSTERMANN (1960) feststellt,

läßt sich allerdings die "Entwicklungslabilität des für die Pigmentfleckenpolypose verantwortlichen Gens aus Unterschieden bei eineiigen Mehrlingen ableiten".

Erbmodus

Der Erbmodus innerhalb der beobachteten Familien entspricht dem einen einzigen, autosomal-dominanten Gens. Die Vererbung erfolgt also von Vater oder Mutter auf Söhne und Töchter und zwar jeweils zu 50 %. Das Gen ist für die Ausprägung von Pigmentierung und Polypose verantwortlich. In vielen Familien tritt das Syndrom in zwei, drei oder sogar vier Generationen auf. Gelegentlich werden allerdings Generationen übersprungen, was auf das Vorliegen einer unregelmäßigen Dominanz hindeutet. Die Seltenheit jedoch, mit der tatsächlich ein Überspringen beobachtet wird, spricht für eine nahezu 100-%ige Penetranz. Das bedeutet, daß 50 % der Geschwister von Probanden Zeichen des Syndroms zeigen. OLLENDORFF CURTH (1966) ist sogar der Ansicht, daß "letztere Bedingung bei Gesamtzusammenstellung aller publizierten Fälle erfüllt ist". Beim Auslassen einer Generation muß stets berücksichtigt werden, daß es sich eventuell um klinisch symptomfreie Überträger handeln kann. Diese sind natürlich durchaus in der Lage, das Merkmal an ihre Nachkommen weiterzugeben. Eine Unregelmäßigkeit der Dominanz, wie sie für das PJS zutrifft, kann nach KOCH (1966) "durch die Mitwirkung von Nebengenen bedingt sein (Polygenie = Haupt- und Nebengene). Sie kann aber auch allein Ausdruck einer Entwicklungslabilität des pathogenen Hauptgens sein".

Innerhalb der einzelnen Familien kann eine starke Variabilität bezüglich der Manifestationsstärke des Syndroms (= Vorhandensein einer oder beider Komponenten und ihre Ausprägungsstärke) vorliegen. Grundsätzlich sind 3 Möglichkeiten zu unterscheiden:

1. Alleiniges Vorhandensein von Pigmentanomalien. Dieser Befund ist relativ häufig und kommt vor allem bei Familienmitgliedern sichergestellter Fälle mit dem kompletten Syndrom vor. Abzuklären ist dabei, ob es sich um Merkmalsträger handelt, bei denen wirklich nur diese eine Komponente vorliegt, oder ob die Betroffenen lediglich noch nicht das Alter erreicht haben, in dem sich die Polypen gewöhnlich manifestieren.
2. Alleiniges Vorkommen von Polypose wurde nur sehr selten beobachtet (FARMER (1963)). Man muß prüfen, ob der Proband nicht eventuell in einem früheren Lebensalter die volle Symptomatik zeigte, da die Pigmentierung sich nach der Pubertät nicht selten zurückbilden kann.
3. Merkmalsträger, bei denen jeweils nur e i n Symptom vorhanden ist, sich aber bei anderen Familienmitgliedern die f e h l e n d e Komponente findet. Dieses Vorkommnis berichten FARMER und HAWK (1963) bei einer von ihnen beobachteten Familie.

Die in den einzelnen Familien in den verschiedenen Generationen erhobenen Befunde zeigen eine große Variabilität des klinischen Bildes. Dabei läßt die Ausprägungsstärke einer der Komponenten des PJS keine Rückschlüsse auf die

der anderen zu. In Bezug auf das Manifestationsalter besteht eine gewisse Variationsbreite, wenn auch die Pigmentierung im allgemeinen bereits sehr bald auftritt und die Polypen sich vorwiegend in den ersten Lebensjahrzehnten bilden. KLOSTERMANN (1960) weist darauf hin, "daß auch die Monosymptomatik nur temporär sein kann".

Lebenserwartung

Die Prognose hängt fast ausschließlich von Lokalisation und Häufigkeit der Polypen ab. Aber auch eine leicht erhöhte Tendenz zur Bildung bösartiger Geschwülste muß in Betracht gezogen werden. UTSUNOMIYA (1975) spricht von einer höheren Tumorneigung auch an anderen Organen. Generell ist eine normale Lebenserwartung möglich, vor allem, wenn sich die Patienten sorgfältigen und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen des Magen-Darm-Traktes und Frauen auch des Beckens unterziehen. Lediglich die Studien des Japaners UTSUNOMIYA (1975) an PJS-Patienten ergaben eine im Vergleich zu einer Kontrollbevölkerung relevant erniedrigte Lebenserwartung (s. Abb. 23). Die Erkrankung führt häufiger bei Kindern zum Tode als im Erwachsenenalter. Bei Jugendlichen überwiegen die akuten Krankheitsverläufe. Nach UTSUNOMIYA (1975) sind bei den unter 30-jährigen Blutungen und Invaginationskomplikationen die Haupttodesursache, bei Patienten über 30 maligne Neubildungen an "various anatomical sites".

Sicher wird die Prognose auch ganz wesentlich von der Anzahl der erforderlichen chirurgischen Eingriffe beeinflusst.

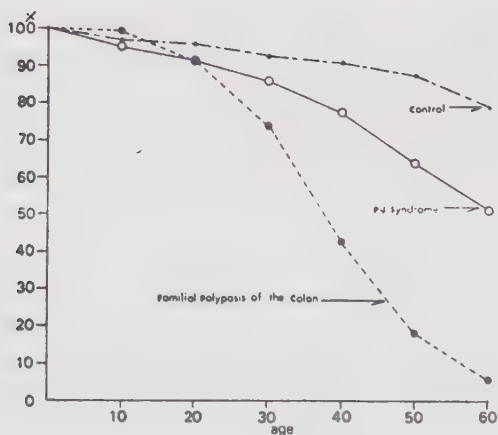


Abb. 23: aus UTSUNOMIYA (1975), Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management, Johns Hopkins Med J 136(2): 71-82

Sporadische Fälle, Mutationsrate

Bei ca. 45 % aller Merkmalsträger ist kein familiäres Vorkommen nachweisbar. Einige dieser sporadischen Fälle sind wahrscheinlich durch Neumutationen entstanden. KLOSTERMANN (1960) schätzt die Mutationsrate auf 1 mal 10^{-5} , BARTHOLOMEW (1962) auf 1 : 2 mal 10^{-5} . Die relativ hohe Anzahl isoliert auftretender Fälle ist nach McCONNEL (1966) "allerdings zu groß, um allein auf Neumutationen zurückgeführt werden zu können". McCONNEL (1966) und DUBARRY (1971) sind vielmehr der Ansicht, "daß es sich zum überwiegenden Teil um Familien handelt, bei denen die vorhergehende Generation übersprungen wurde, also wieder unvollständige Penetranz des Gens vorlag".

Chromosomenbefunde

Folgende Autoren fanden bei den von ihnen untersuchten Probanden einen normalen Karyotyp: SARRAZIN (1963), ROUFFART (1966), GUILLARD (1967), EBERLE (1968) und GODARD (1972). McKITTRICK (1971) beobachtet bei einem Patienten mit PJS als Normvariante ein abnorm langes Y-Chromosom.

Genetische Beratung

Zur Frage der genetischen Beratung nimmt WITKOWSKI (1974) wie folgt Stellung: "Es ist wichtig für die Erbprognose, Merkmalsträger, bei denen das Syndrom stumm verläuft oder nur in einem Teilsymptom besteht, zu erkennen. Auf Grund guter Prognose bei medizinischer Betreuung bestehe kein Gegenstand familienberaterischer Bedenken."

IX. Zusammenfassung

1. Das Krankheitsbild der Pigmentfleckenpolypose (PEUTZ-JEGHERS-Syndrom: PJS) ist durch eine Lippen- und Gesichtspigmentation und durch eine intestinale Polyposis charakterisiert. Die verschieden großen Melaninflecken sind vorwiegend in der Umgebung des Mundes und des Naseneinganges, weniger zahlreich im Bereich des übrigen Körpers und der Extremitäten lokalisiert. Als besonderes Charakteristikum finden sich die Melaninflecken auf dem Lippenrot, den dentalen Lippenflächen, der Wangenschleimhaut, dem Zahnfleisch, dem Gaumen und an den seitlichen Zungenpartien. In einzelnen Fällen waren auch Nasen- und Rektumschleimhaut pigmentiert. Die Polyposis ist im ganzen Intestinaltrakt vom

Magen bis zum Rektum zu finden mit besonderer Häufung im Jejunum. Die Lebenserwartung der Merkmalsträger ist von der Lokalisation und Anzahl der Polypen sowie von einer generell leicht erhöhten Neigung zur Bildung maligner Tumoren abhängig.

2. Das PEUTZ-JEGHERS-Syndrom wird von den meisten Autoren heute den Phakomatosen zugerechnet. Es ist wie andere Phakomatosen (Neurofibromatose u.a.) ein in der phänotypischen Manifestierung und damit im klinischen Bild außerordentlich variierendes Syndrom mit großer intrafamiliärer Variabilität, die sich im Laufe des Lebens wesentlich verändern kann. Die interfamiliäre Variabilität ist geringer.
3. Über das PEUTZ-JEGHERS-Syndrom wurden in den Jahren 1960-1976 insgesamt 335 Arbeiten einschließlich mehrerer Übersichtsarbeiten und Handbuchbeiträgen veröffentlicht. DAS PEUTZ-JEGHERS-Syndrom wurde, wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit, bei allen Rassen beobachtet. Die größte Zahl der aus den Jahren 1960-1976 vorliegenden Beobachtungen stammt aus den USA, Frankreich, Deutschland, Großbritannien und der UdSSR; ihnen folgen zahlenmäßig Japan, Polen, Italien und Spanien. Dem gegenüber liegen nur einzelne Beobachtungen u.a. aus Schweden, Finnland, aus den Ländern des vorderen und mittleren Orients, aus Südamerika und aus Afrika vor.

4. Unter den Veröffentlichungen aus den Jahren 1960-1976 sind zahlreiche familiäre Beobachtungen vorhanden, in denen das PEUTZ-JEGHERS-Syndrom in unterschiedlicher klinischer Manifestierung in 2 - 4 aufeinanderfolgenden Generationen beobachtet werden konnte. Der Erbmodus ist in diesen Familien autosomal dominant bzw. unregelmäßig dominant. Beide Geschlechter sind gleichmäßig stark befallen. Die unregelmäßige Dominanz kann durch die Mitwirkung von Nebengenen (Polygenie = Haupt- und Nebengene) bedingt sein. Sie kann aber auch allein Ausdruck der Entwicklungslabilität eines pleiotropen Hauptgens sein.
5. In den aus den Jahren 1960-1976 vorliegenden Beobachtungen ist bei etwa 45 % aller Merkmalsträger kein familiäres Vorkommen nachweisbar gewesen. Einige dieser sporadischen Fälle sind zweifelsohne durch Neumutation entstanden. In anderen Familien, bei denen ein sporadisches Auftreten des PEUTZ-JEGHERS-Syndroms beschrieben wurde, dürfte es sich nach McCONNEL, 1966 und DUBARRY, 1971 um unregelmäßige Dominanz mit Überspringen einer Generation gehandelt haben.
6. Die erste Schätzung der Mutationsrate wurde 1960 von KLOSTERMANN vorgenommen. Sie ergab eine Mutationsrate von 1×10^{-5} . BARTHOLOMEW (1962) kam zu einem Schätzwert von $1:2 \times 10^{-5}$. Eine Abhängigkeit des Auftretens von Neumutationen vom Alter der Eltern konnte nicht festgestellt werden.
7. Chromosomenuntersuchungen aus Lymphocytenkulturen ergaben bei mehreren Merkmalsträgern einen normalen männlichen oder weiblichen Karyotyp.

X. Literaturverzeichnis (Zusammenstellung der in den Jahren 1960 - 1976 veröffentlichten Arbeiten über die Pigmentfleckenpolypose):

1. ACHORD, J.L., PROCTOR, H.D.: Malignant degeneration and metastasis in Peutz-Jeghers syndrome. - Arch. Intern. Med. 111:498-502 (1963)
2. ALHADY, S.M., SIVANANTHARAJAH, K.: Peutz-Jeghers syndrome: report of two cases. - Med. J. Malaya 23:247-249 (1969)
3. ALIANI, S.: Case report on the Peutz-Touraine-Jeghers syndrome in children. - Arch. Kinderheilk. 179: 301-308 (1969)
4. ALLEN, M.J., HERSHEY, J.E.: Systematic clearance of intestinal polyps for hemorrhage in Peutz-Jeghers syndrome. Report of a case. - AMA Arch. Surg. 81:87-89 (1960)
5. ALTUNKOV, P., KORNOSVSKI, B.: Surgical treatment of a case of Peutz-Jeghers disease. - Khirurgiia (Sofiia) 26:260-262 (1973)
6. ANDERSON, I.F., LEONSINS, A.J. The syndrome of Peutz. - S. Afr. Med. J. 35:637-640 (1961)
7. ANDRADE, M.A. de, Vieira, O.M.: Peutz-Jeghers syndrome: gastro-intestinal polyposis with mucocutaneous melanic pigmentation. - Rev. Bras. Gastroent. 14:51-64 (1962)
8. ANDRÉ, R., DUHAMEL, G. BRUAIRE, M., TIOLLAIS, P.: Peutz-Jeghers syndrome with esophageal polyposis - Bull. Soc. Med. Hop. Paris 117:505-510 (1966)

9. ANEZ BERMUDEZ, J., ROMERO FERNANDEZ, J. BARBOZA, A., PORTILLO, E.: The Peutz-Jeghers syndrome.
- Excerpta Med.Amst. Sec. 22/1:2935
(1962/63)
10. ANTOINE, M., KERSAUSON, M.C. de: An observation of the Peutz-Jeghers-Touraine disease (centrofacial lentiginosis and digestive polypsis). -
J. Radiol. Electrol. 41:298:299 (1960)
11. APOSTOLOPOULOU, E.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Delt. Paediat. Klin. Panep. Athin. 15/4:374-388
(1968)
12. APPEL, B.: Priorities and nomenclature - Peutz-Jeghers syndrome. - Skin 3:133-134 (1964)
13. ARNAUTU, J., HURDUC, N., RAILEANU, R.: Peutz-Jeghers syndrome - Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi 77:591-594 (1973)
14. ASHRAF, S.M., KHAN, A.A., ANSARI, M.N., ANSARI, M.Z.: Peutz-Jeghers syndrome. - J. Indian Med. Ass. 63(10):335-336 (1974)
15. AZZENA, G. F., et. al.: Peutz-Jeghers syndrome (anatomo-clinical and histochemical contribution). - Riv. Pat. Clin. Sper. 9:53-69 (1968)
16. BAILEY, B.P.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Birth Defects 7(8):235-236 (1971)
17. BALTZER, J.: Ein Beitrag zu den Melanophakomatosen. - Beitr. path. Anat. 137:99-119 (1968)
18. BANDLER, M.: Hemangiomas of the small intestine associated with mucocutaneous pigmentation. - Gastroenterology 38:641-654 (1960)

19. BARBIER, J., GASQUET, C. MORIN, M.: A case of Peutz-Jeghers syndrome: arteriographic diagnosis.
- J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 51:
79-80 (1970)
20. BARDON, L.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Cesk. Radiol. 20:
246:248 (1966)
21. BARLÖV, K., BRÖMSTER, D., LUNDMARK, C.: Peutz-Jeghers syndrome.
- Lakartidningen 68:4702-4705 (1971)
22. BARTHOLOMEW, L.G., MOORE, C.E., DAHLIN, D.C., Waugh, J.M.:
Intestinal polyposis associated with
mucutaneous pigmentation. - Excerpta Med.
Amst. Sec. 22/1:2060 (1962/63)
23. BARTHOLOMEW, L.G.: Peutz-Jeghers syndrome. - JAMA 183:901
(1963)
24. BAZEX, A., DUPRÉ, A., CHRISTOL, B., CANTALA, M.P., RUMEAU,
H.: Periorificial lentiginosis: Peutz-
Touraine disease. - Bull. Soc. Franc.
Derm. Syph. 75:326 (1968)
25. BECK, A.R., JEWETT, T.C.: Surgical implications of the Peutz-
Jeghers syndrome. - Ann. Surg. 165:299-
302 (1967)
26. BELL, R.P. Jr.: Peutz-Jeghers syndrome with report of a case.
- Virginia Med. Monthly 94:96-100 (1967)
27. BERNELL, W.R.: Peutz-Jeghers syndrome - a diagnostic and
therapeutic dilemma, case report and re-
view of the literature. - J. Okla. Med.
Ass. 61:533-536 (1968)

28. BERNHEIM, M., LARBRE, F., SEBBAG, V., MONNIER, P.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. - *Pediatric* 17:86-88 (1962)
29. BERTOLA, J.E., GUILLOT, P.: Peutz-Jeghers syndrome. - *Rev. Fac. Cienc. Med. Cordoba* 20:35-39 (1962)
30. BHARGAVA, B.N., GANGWAL, K.C.: Peutz-Jeghers syndrome. - *J. Indian Med. Assoc.* 61:316 (1973)
31. BIENKOWSKI, J., ALWASIAK, J.: Rare ovarian neoplasm (Sex-cord tumor with annular tubules) coexisting with the Peutz-Jeghers syndrome. - *Ginekol. Pol.* 45:227-232 (1974)
32. BILE, G., RUBERTELLI, M., APPIERTO, E.: The Peutz-Jeghers syndrome (intestinal polyposis with periorificial melanosis). - *Riforma Med.* 78: 1136-1140 (1964)
33. BLÄCKEBERG, B.: Recurrent intussusception due to gastrointestinal polyposis in the Peutz-Jeghers syndrome. *Acta Chir. Scand.* 119:45-54 (1960)
34. BLOOM, D.: Cutaneous manifestations of systemic genetic diseases. - *New York J. Med.* 63:3070-3090 (1963)
35. BOBER-DUMANSKA, J.: Peutz-Jeghers syndrome. - *Wiad. Lek.* 28 (8): 685-689 (1975)
36. BOCCON-GIBOD, L., GRUNER, M.: Digestive polyposis in children. - *Med. Chir. Dig.* 1:215-225 (1972)
37. BOLOGA, E.J., BENE, M., PASZTOR, P.: Considerations on the eruptive lentiginosis of the face. - *Ann. Derm. Syph. (Paris)* 92:277-286 (1965)

38. BOLOGA, E.J., LUCAN, G., BENE, M.: Histochemical and histopathologic research on the intestinal polyps of Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Ann. Derm. Syph. (Paris) 95:167-173 (1968)
39. BRAITSEV, A.V., BOL' SHAKOVA, G.M.: Peutz-Touraine syndrome - Vestn. Derm. Vener. 34:37-40 (1960)
40. BRIGG, J.K., et al.: Unusual manifestations of the Peutz-Jeghers syndrome. - Br. Med. J. 2 (6040):855 (1976)
41. BRUCE, T. A., VAIL, W.J.: Mucocutaneous pigmentation associated with intestinal polyposis. - Med. Serv. J. Canada 20:682:688 (1964)
42. BRÜNDEL, K.-H., ARMBORST, K., AMAR, A. HERINK, A.: Das Peutz-Jeghers-Syndrom. - Münch. Med. Wrsch. 118:1241-1242 (1976)
43. BUCKLEY, D.B., RUSSELL, J.G.: Mucocutaneous lupus vulgaris with coincidental Peutz-Jeghers syndrome: report of a case. - J. Oral Surg. 29:141-145 (1971)
44. BUGAJ, J.: Case of Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Przegl Chir. 46:1153-1155 (1974)
45. BUHR, J., ESTERL, D.: Differentialdiagnostische Überlegungen zur Pigmentfleckenpolypose (Peutz-Jeghers-Touraine-Syndrom). - Deutsches Gesundheitswesen 24:1520-1527 (1969)
46. BURDICK, D., PRIOR, J.T., SCANLON, G.T.: Peutz-Jeghers syndrome: a clinical-pathological study of a large family with 10-year follow-up. - Cancer 16:854-867 (1963)

47. BUSSEY, H.J.R.: Gastrointestinal polyposis. - GUT 11:970-980 (1970)
48. BUTTARO, C.A., SILVESTRI, D., MATINATI, P.: The Peutz-Jeghers syndrome: illustration of 2 familial cases. Minerva Med. 58:466-471 (1967)
49. CALABRO, J.H.: Hereditary multiple polyposis syndromes of the gastrointestinal tract. - Amer. J. Med. 33:276-281 (1962)
50. CALDERIN, F.M., PERIANES, J., MELERO, E.: Peutz-Jeghers syndrome. - Rev. Clin. Esp. 128:517-520 (1973)
51. CALNAN, C. D.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Trans. St. John Hosp. Derm. Soc. 44:58-64 (1960)
52. CATALIOTTI, F., DE GRAZIA, E., DI GESU, G.: Peutz-Jeghers syndrome. - Minerva Med. 62:3650-3660 (1971)
53. CHAPPUIS, J.P., MOREAU, P., DAUDET, M., CROUZET, M.: Peutz-Jeghers syndrome. Considerations on a case and its evolution during 9 years and its prognosis. - Pediatrie 26:655-658 (1971)
54. CHATIN, R., ESTOUR, E., MURAT, G., MOURET, P., GUILLEMINET, M.: On a case of Peutz-Jeghers syndrome. - Lyon Chir. 60:546-549 (1964)
55. CHIAMPO, L., GALLINARO, P.: Chromosomal research in Peutz-Jeghers familial disease. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43:1303-1305 (1967)
56. CHRISTIAN, C.D., McLOUGHLIN, T.G., CATHCART, E.R., EISENBERG, M.M.: Peutz-Jeghers syndrome associated with functioning ovarian tumor. - JAMA 190:935-938 (1964)

57. CHRISTIAN, C.D.: Ovarian tumors: an extension of the Peutz-Jeghers syndrome. - Am. J. Obstet. Gynecol. 111:529-534 (1971)
58. CONSIGLIO, L., HOFMANN, K.T., SCHLOSSER, D.: The Peutz-Jeghers syndrome. Polyposis of the gastrointestinal tract associated with typical melanosis of the skin and of the mucosa. - München Med. Wschr. 110:2622-2627 (1968)
59. CONSTANTINESCU, C., et al: Peutz-Jeghers syndrome. - Pediatrics (Bucur) 15:337-343 (1966)
60. COOKE, A.R.: Peutz-Jeghers syndrome: a case report. - Med. J. Aust. 48:795-797 (1961)
61. CORNWELL, E.E., HOMAYOUNI, M., BLACKWELL, F.: Peutz-Jeghers syndrome, case report. - Med. Ann. DC. 42: 291-293 (1973)
62. COUDOUÉL, S.: Les tumeurs ovariennes font-elles partie du syndrome de Peutz-Jeghers? - Thèse de Médecine, Paris, VI, (1973)
63. DABROWSKI, W., STOJEK, E.: Acute intestinal obstruction in Peutz-Jeghers syndrome. - Wiad. Lek. 22: 261-264 (1969)
64. DANIEL, A., VARADARAJAN, M.G., SHETIY, M.V., RAJAGOPALAN, K. R.: Peutz-Jeghers syndrome. - Indian J. Radiol. 16/1:31-36 (1962)
65. DE BENEDICTO, J.M., et al: Peutz-Jeghers syndrome. Analysis and observations on 6 cases in a family. - Rev. Assoc. Med. Bras. 20(9):321-325 (1974)

66. De LA PAVA, S., CABRERA, A., STUDENSKI, E.R.: Peutz-Jeghers syndrome with jejunal carcinoma. - New York J. Med. 62:97-100 (1962)
67. DI CARLO, V., MARTINOTTI, A., BEVILACQUA, G.: Peutz-Jeghers syndrome. Description of a case. - Minerva Chir. 25:112-120 (1970)
68. DICKIE, A.W.: Oral pigmentation and intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome). Ulster Med. J. 33:54-57 (1964)
69. DODDS, W.J., SCHULTE, W.J., HENSLEY, G.T., HOGAN, W.J.: Peutz-Jeghers syndrome and gastrointestinal malignancy. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 115:347-377 (1972)
70. DOYLE, J.S., RYAN, M.J., CLERY, A.P., DONELANDT, T., McENTEE, E.B.: Intestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation: the Peutz-Jeghers syndrome. Report of a case. - Irish J. Med. Sci. 442:457-460 (1962)
71. DOZOIS, R.R., JUDD, E.S., DAHLIN, D.C., BARTHOLOMEW, L.G.: The Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? - Arch. Surg. (Chicago) 98:509-517 (1969)
72. DOZOIS, R.R., KEMPERS, R.D., DAHLIN, D.C., BARTHOLOMEW, L.G.: Ovarian tumors associated with the Peutz-Jeghers syndrome. - Ann. Surg. 172:233-238 (1970)
73. DOZOIS, R.R., DAHLIN, D.C., BARTHOLOMEW, L.G.: Ovarian tumors associated with the Peutz-Jeghers syndrome. - Prog. Clin. Cancer 5:187-193 (1973)

74. DROBNI, A.: One-stage proctocolectomy with anal ileostomy.
- Dis. Colon Rectum 7:416-417 (1964)
75. DROJECKA, M., PINSKA, E.: A case of periodontosis in Peutz-Touraine syndrome. -Deutsch. Stomat. 16: 173-175 (1966)
76. DRUKKER, A., STEINER, A., SAMUELSON, S.: Recurrent intussusception: fixation of the gut by the Noble method. - Harefuah 78:400-401 (1970)
77. DUBARRY, J.-J., BANCONS, J., QUINTON, A.: Genetics of digestive polyposis. - Bord. Med. 4:3365-3672 (1971)
78. DUSZYNSKI, D.O., ANTHONE, R.: Jejunal intussusception demonstrated by Tc-99m pertechnetate and abdominal scanning. - Amer. J. Roentgen. 109: 729-732 (1970)
79. EBERLE, P., KLOSTERMANN, G.F.: Chromosomal studies in Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Arch. Klin. Exp. Derm. 231:437-449 (1968)
80. EDELMAN, M.J., STERNBERG, S.S.: Peutz-Jeghers syndrome. - Clin. Bull. 5(1):24-25 (1975)
81. EL- HEFNAWI, H., RASHEED, A.: Peutz-Jeghers syndrome. - J. Egypt. Med. Ass. 49:485-500 (1966)
82. FABIAN, W., BECKER, H.: Peutz-Jeghers Syndrom. Komplikationen und chirurgische Therapie. - Fortschr. Med. 93:5-8 (1975)
83. FARMER, R.G., HAWK, W.A., TURNBULL, R.B.: The spectrum of the Peutz-Jeghers syndrome. Report of 3 cases. - Amer. J. Dig. Dis. 8:953-961 (1963)

84. FARQUET, J.-J., ROUSSO, C.H.: Peutz-Jeghers syndrome, Report of a case associated with pluricystic disease of the kidneys. - Schweiz. Med. Wschr. 99:1788-1792 (1969)
85. FENLON, J.W., SHACKELFORD, G.D.: Peutz-Jeghers syndrome. Case report with angiographic evaluation. - Radiology 103:595-596 (1972)
86. FERNANDO, C.A.: The Peutz-Jeghers syndrome. Report of a case. - Philipp. J. Surg. 19:87-91 (1964)
87. FICARI, A., COCCHIERI, G.: On heredo-familial polyposis: Peutz-Jeghers syndrome. - Minerva Chir. 20:941-951 (1965)
88. FONTAINE, G., LAUDE M.: Peutz-Jeghers syndrome (apropos of a recent case). - Presse Med. 69:2304-2306 (1961)
89. FOREMNY, Z., MACHALSKI, M., WIERNY, L.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Tyg. Lek. 17:1309-1311 (1962)
90. FORMAN, J., GRADMAN, R.: The significance of proctology in relation to systemic diseases. - Amer. J. Proctol. 16:286-290 (1965)
91. FOSTER, D.B.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Roy. Soc. Med. 53:1053-1054 (1960)
92. FRANKEN, E.A.: The Peutz-Jeghers syndrome. - J. Okla. Med. Ass. 54:600-604 (1961)
93. FRANKENBERG, B.E., et al.: Polyposis of the gastrointestinal tract an the oral mucous membrane (Peutz-Jeghers syndrome). - Khirurgiia (Moskva) 44:87-92 (1968)

94. FRANZINI, P., ROTA, G. BARDELLI, C.: Contribution to the study of the Peutz-Jeghers syndrome. - Arch. Ital. Chir. 86:699-714 (1960)
95. FREIRE MARTINEZ, R.: Peutz-Jeghers syndrome with malabsorption of vitamin B 12. - Rev. Clin. Esp. 133 (4):371-374 (1974)
96. FUKUSHIMA, T., OCHIAI, H., AKAISHI, K.: Case of Peutz-Jeghers syndrome. - Iryo 23:1450-1454 (1969)
97. GASPAR FUENTES, A., MORENO AMEZCUA, J., CAMPOS TARRECH, J.M.: Comments on Peutz-Jeghers syndrome (Observation of 3 personal cases). - Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 43:261-274 (1974)
98. GASQUET, C., BARBIER, J.: Selective arteriography of the superior mesenteric artery in the Peutz-Jeghers syndrome. - Sem. Hop. Paris 44:1953-1954 (1968)
99. GASSER, U., ARQUINT, A.: A case of Peutz-Jeghers syndrome with malignant degeneration. - Schweiz. Med. Wschr. 99:1894-1895 (1969)
100. GELLIS, S.S., GWINN, A.: Peutz-Jeghers syndrome. - Am. J. Dis. Child. 125:78 (1973)
101. GENEVET, L., MARZET, A.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. - Pediatrie 17:88-90 (1962)
102. GIBBONS, W.D.: Peutz-Jeghers syndrome: satisfactory survival with 30 inches of small intestine. - Med. J. Aust. 1:860-862 (1967)
103. GODARD, J.E., DODDS, W.J., PHILLIPS, J.C., SCANLON, G.T.: Peutz-Jeghers syndrome: clinical and roentgenographic features. - Amer. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 113:316-324 (1971)

104. GREITHER, A.: Pigmentfleckenpolypose (Peutz-Jeghers-Klostermann) - in: Haut- und Geschlechtskrankheiten, Band 2, G. Fischer-Verlag, 1970, von H.G.Bode und G.W. Korting, S. 600-602
105. GROSSMANN, J., WASCHULEWSKI, H.: Pigment-spot polyposis and "acute abdomen" (Peutz-Touraine-Jeghers syndrome). - Z. Aerztl. Fortbild. (Jena) 65:147-150 (1971)
106. GRUNER, M., GUERLOT, J.C., BOCCON-GIBOD, E.: Apropos of a pseudo Peutz-Jeghers syndrome: Juvenile polyposis with jejunal localization in a 10-year-old girl. - Ann. Chir. Infant. 12: 189-196 (1971)
107. GUILLARD, J.: Apropos of Peutz-Jeghers syndrome. - Actualites Hepatogastroent. Hotel Dieu 3:357-360 (1967)
108. GUILLARD, J., HIVET, M., MARCHE, C.L., LAUMONIER, R.: A further case of Peutz-Jeghers syndrome. - Sem. Hop. Paris 46:1234-1237 (1970)
110. GURIN, A.J.: Total polyposis of the gastrointestinal tract with facial skin pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). - Vestn. Khir. Grekov. 98: 109-111 (1967)
111. GWINN, J.L., LEE, F.A.: Radiological case of the month. - AM. J. Dis. Child. 130(9):973-974 (1976)
112. HADIDA, M.E., SAYAG, COULIER, L., TASSO, M.F.: Lentiginosis, cutaneo-mucuous pigmentation, histocyto-fibromas, rectal polyps (Peutz-Jeghers-Touraine disease?) - Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 72:738-739 (1965)

113. HÜFER, W., ACHE, D., HÖNEMANN, W.: Peutz-Jeghers syndrome with lichenoid tuberculid. - Derm Wschr. 153:1343-1350 (1967)
114. HAFTER, E.: Peutz-Jeghers syndrome.: gastrointestinal polyposis with buccal melanosis. - Actualites Hepatogastroent. Hotel Dieu 3:335-340 (1967)
115. HAGEMANN, H.: Case report on Peutz-Jeghers syndrome. - Zentralbl. Chir. 96:1134-1138 (1971)
116. HART, W.M., MOFFET, J.F., ELLIS, N.D., GREINER, D.J.: Peutz-Jeghers syndrome. A case report. - J. S. Carolina Med. Ass. 58:392-394 (1962)
117. HARNACK, K.: Contributions on the Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Derm. Wschr. 142:1215-1217 (1960)
118. HARTWEG, H., GOERLICH, R.: On the Peutz syndrome. - Fortschr. Röntgenstr. 93:303-211 (1960)
119. HASIMOTO, Y., HARIU, T., TESIMA, H.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. Tohoku Igaku Z. 64:616-619 (1961)
120. HERMANN, B., SARO, A.: Generalized intestinal polyposis with melanoplakia (Peutz-Jeghers syndrome). -Orv. Hetil. 102:129-130 (1961)
121. HORN, R.C. Jr., PAYNE, W.A., FINE, G.: The Peutz-Jeghers syndrome (gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation): report of a case terminating with disseminated gastrointestinal cancer. - Arch. Path 76:29-37 (1963)
122. HUCHET, R.: A case of Peutz-Jeghers disease. - Bull. Soc. Chir. Paris 60:53-60 (1970)

123. HUMPHRIES, A.L., SHEPHERD, M.H., PETERS, H.J.: Peutz-Jeghers syndrome with colonic adenocarcinoma and ovarian tumor. - JAMA 197:296-298 (1966)
124. IDO, T., WAKAZONO, M., MURASE, K.: Case of Peutz-Jeghers syndrome. - Naika 14:775-778 (1964)
125. IMAI, K., TSUTSUI, J., KATO, A.: Case of Peutz-Jeghers syndrome. - Naika 26:571-574 (1970)
126. IMASHIMA, S., IKEDA, H., TAKEMURA, S.: Case of Peutz-Jeghers syndrome. - Jap. Arch. Intern. Med. 15:29-30 (1968)
127. INBERG, M.V.: Peutz-Jeghers syndrome. - Duodecim 79:947-951 (1963)
128. INDULSKA, M., PAWLAK, J.: A case of Recklinghausens disease with concomittant polyposis fo the small intestine. - Przegl. Lek. 31:640-642 (1974)
129. IPPEN, H.: Angeborene Hyperpigmentierungen. in: Haut- und Geschlechtskrankheiten, G. Fischer-Verlag, Band II, von H.G. Bode und G.W. Korting, S. 469-470 (1970)
130. ISHIGAMI, R., SHIOTANI, S., YOSHIDA, A.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. - Jap. Arch. Intern. Med. 12:99-104 (1965)
131. ISHIGAMI, R., SHIOTANI, S., YOSHIDA, A.: Studies on Peutz-Jeghers syndrome. - Jap. Arch. Intern. Med. 16:27-32 (1969)
132. ITO, M., KASUKAWA, T., KATAYAMA, K.: Case of Peutz-Jeghers syndrome accompanied by diverticulosis and cancer of the sigmoid. - J. Jap. Soc. Coloproctol- 25-47 (1972)

133. JANCU, J.: Peutz-Jeghers syndrome. Involvement of the gastrointestinal and upper respiratory tracts. - Am. J. Gastroenterol. 56:545-549 (1971)
134. JAQUETI, G., ALBARRACIN, A., GONZALEZ, P.: Perioral lentiginosis without intestinal polyposis. - Actas Dermosif (Madrid) 58:137-139 (1967)
135. JAUBERT DE BEAUJEU, M., LARBRE, J., GERMAIN, J., VIEVILLE, C.: Acute double invagination of the intestine caused by small intestinal polyps. Peutz-Jeghers syndrome. - Lyon Chir. 58: 915-920 (1962)
136. JONDERKO, G., LUKASIEWICZ, S.: Peutz-Jeghers-Touraine syndrome. - Pol. Tyg. Lek. 29(39):1669-1670 (1974)
137. JOVANOVIC, B., GLIDZIC, V., STEFANOVIC, Z.: Peutz-Jeghers syndrome. - Srp. Arh. Celok. Lek. 102(6): 479-484 (1974)
138. JUNG, H.D., RECHLIN, D.: Special case reports, description of pedigree and karyograms in pigment-spot polyposis (Peutz-Touraine-Jeghers syndrome) - Z. Aerztl. Fortbild. (Jena) 65:217-222 (1971)
139. KALTIALA, E.H., LENKKERI, H., LARMI, T.K.: Peutz-Jeghers syndrome. Three cases in the same family. Ann. Chir. Gynecol. Fenn. 61:119:123 (1972)
140. KATAYAMA, K., OGATA, S.: Case report of Peutz-Jeghers syndrome and its statistical observation. - Nippon Acta Radiol. 22:1186-1191 (1963)
141. KAUR, S., SACHDEVA, H.S., DASS, T.: The Peutz-Jeghers syndrome: a report of two cases and review of the literature. - Aust. NZ J. Surg. 44:50-53 (1974)

142. KEEN, G., MURRAY, M.A.: Peutz-Jeghers syndrome: a further family history. - Brit. Med. J. 5282: 923-924 (1962)
143. KENNEDY, J.A., HIRSON, C.: A transient syndrome with Peutz-Jeghers features and ectodermal change. - Proc. Roy. Soc. Med. 54:234-235 (1961)
144. KESE, G.: Adenocarcinoma of the cervix uteri in a 28-year-old woman with Peutz-Jeghers syndrome. - Zbl. Gynaek. 91:215-218 (1969)
145. KIELY, P.B.: Peutz-Jeghers syndrome in an Irish family. - Irish J. Med. Sci. 442:465-466 (1962)
146. KIESELSTEIN, M., HERMAN, G., WAHRMAN, J., VOSS, R., GITELSON, S., FEUCHTWANGER, M., KADAR, S.: Mucocutaneous pigmentation and intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome) in a family of Iraqi jews with polycystic kidney disease. With a chromosome study. - Israel J. Med. Sci. 5:81-90 (1969)
147. KIMURA, T., SATO, M., AMAGASKI, Y.: Peutz-Jeghers syndrome. - J. Jap. Soc. Coloproctol. 24:157-162 (1971)
148. KITAMURA, K., KAWAMURA, T., SASAGAWA, S., DEDA, S., KANDA, T.: Weitere Untersuchungsergebnisse beim Peutz-Jeghers Syndrom. - Hautarzt 14:534-536 (1963)
149. KLEEMANN, W.: On the Peutz-Jeghers syndrome. - Z. Haut. Geschlechtskr. 39:430-440 (1965)
150. KLOSTERMANN, G.: Pigmentfleckenpolypose. Klinische, histologische und erbbiologische Studien am sogenannten Peutz-Syndrom. - G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1960)

151. KLOSTERMANN, G.: On the knowledge of pigment spot polyposis. Observations on the diagnosis, course and hereditary of the so called Peutz-Jeghers syndrome based on catamnesic data.- Arch.Klin.Exp.Derm. 226:182-198 (1966)
152. KLOSTERMANN, G.: Pigmentfleckenpolypose. - DÄ 16:853-860 (1967)
153. KLOSTERMANN, G.: Pictures on the differential diagnosis of internal diseases. - Med.Welt 23: 761-762 (1972)
154. KNUTSEN, B.: Peutz-Jeghers syndrome. - T.Norske Laegeforen. 81:831-832 (1961)
155. KOCH, G.: Peutz-Jeghers-Touraine-Syndrom (Pigmentfleckenpolypose). In: P.E.Becker, Humangenetik, Band V, Krankheiten des Nervensystems, G.Thieme-Verlag, Stuttgart, S.84-87 (1966)
156. KOCH, G.: Peutz-Jeghers syndrome (gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation). - In: Handbook of Clinical Neurology, Vol.14, The Phakomatoses. P.J.Vinken and G.W.Bruyn, S.526-529 (1972)
157. KOCH, G.: Genetische Beratung, genetic counselling, conseil génétique -Pränatale Diagnostik, prenatal diagnosis, prénatal diagnostic. - Bibliographica genetica medica, Vol.4. Schriftenreihe des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg. -Verlag Palm und Enke. Erlangen. (1975)
158. KOEHLER, H.: A contribution to the Peutz-Jeghers syndrome (hereditary polyposis of the small intestine). -Zbl.Chir. 85: 1358-1363 (1960)

159. KOHAN, R.: Peutz-Jeghers syndrome: visceral polyposis with cutaneo-mucosal pigmentation. - Rev. Chile Pediat. 31:599-600 (1960)
160. KOMATSU, K.: A clinical genetic study on multiple intestinal polyposis and allied conditions. - Jap, J. Hum. Genet. 12:246-279 (1968)
161. KRAJKA, K.: Case of Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Przegl. Chir. 47(10):1237-1239 (1975)
162. KRAJKA, K., JONAS, Z., BEREZA, S.: Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Tyg. Lek. 25:2033-2034 (1970)
163. KUBICKI, S., MONKIEWICZ, E.: Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Arch. Med. Wewnet. 32:1029-1035 (1962)
164. KUMAR, R.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. - Brit.J. Surg. 50:230-231 (1962)
165. KURTZ, R.C., WINAWER, S.J., SHERLOCK, P.: Endoscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. - Am. J. Gastroenterol. 61:125-128 (1974)
166. KUTSCHER, A.H., ZEGARELLI, E.V., RANKOW, R.M., SLAUGHTER, T.W.: Incidence of Peutz-Jeghers syndrome - Amer. J. Dig. Dis. 5:576-577 (1960)
167. KYLE, J.: Peutz-Jeghers syndrome. - Scot. Med. J. 6:361-367 (1961)
168. LADOUX, J.E.: Peutz-Jeghers syndrome. - Prensa Med. Argent. 54:1395-1399 (1967)
169. LATTERI, S., ROMEO, G., DI BENEDETTO, A.: The Peutz-Jeghers syndrome. - G. Ital. Chir. 21:203-233 (1965)

170. LAUBE, J. WEISE, G.: The Peutz-Jeghers syndrome, concomitant with a malignant neoplasm of the tube. - Zbl. Chir. 93:877-884 (1968)
171. LAUMONIER, R., LAQUERRIERE, R., GUILLARD, J.: Pathology of the Peutz-Jeghers syndrome (PJS). - Ann. Anat. Path. 10:75-98 (1965)
172. LEITGES, J.M.: Das Peutz-Syndrom. - Sonderdruck aus: Ärztliche Forschung, XX. Jahrgang, Heft 5, S. 256-260 (1966)
173. LESCUT, J., BENOT, M., FALALA, C., TANZIN, R.: Unusual feature of diffuse melanosis besides polyps of the colon which twice produced an acute intestinal invagination and characteristic naevi. - Lille Med. 11/10: 1286-1288 (1966)
174. LIN, T.Y. Peutz-Jeghers syndrome. - A case report. - Brit. Dent. J. 123:278-280 (1967)
175. LINDER, L.H., ROBERSON, S.H., LEVY, J.L.: The Peutz-Jeghers syndrome: a rare cause of rectal bleeding in a child. - Am. Surg. 37:276-280 (1971)
176. LINK, A.: Peutz-Jeghers syndrome. - Rev. Chil. Pediatr. 41: 543-545 (1970)
177. LIPS, J.B.: Peutz-Jeghers syndrome. - Nederl. T. Geneesk. 109:1019-1023 (1965)
178. LOCKHART-MUMMERY, H.E.: Intestinal polyposis: the present position. - Proc. Roy. Soc. Med. 60:381-388 (1967)
179. LOEB, J.A.: Peutz-Jeghers syndrome. - Canad. J. Surg. 5: 212-217 (1962)

180. LOPEZ, M., STURLESE, P.: Peutz-Jeghers disease. - Chirurgia (Milano) 17/4:278-301 (1962)
181. LOWE, N.J.: Peutz-Jeghers syndrome with pigmented oral papillomas. - Arch. Dermatol. 111(4):503-505 (1975)
182. LUBCZYNSKA-KOWALSKA, W.: Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Tyg. Lek. 31:1039-1040 (1976)
183. LYNCH, H.T.: Peutz-Jeghers syndrome. - in: Hereditary factors in carcinoma, Springer-Verlag, S. 74-75 (1967)
184. MACHADO, J.L., MORAES, M.A.: Peutz-Jeghers syndrome: intestinal polyposis and mucocutaneous pigmentation. - Rev. Ass. Med. Brasil. 11:379-387 (1965)
185. MACHMAN, S., PERNA, G., GOSSETT, F.: Peutz-Jeghers syndrome with metastases to an abdominal incision. - Arch. Surg. (Chicago) 98:99-102 (1969)
186. MACREZ, C., WARGON, R., FILLASTRE, J.P., PAUGAM, B.: Peutz-Jeghers syndrome with extensive digestive polyposis. - Bull. Soc. Med. Hop. Paris 77:1035-1037 (1961)
187. MALOW, L.: Polyps. - Amer. J. Proctol. 17:273-277 (1966)
188. MANEGOLD, B.C., BUSSMANN, J.F., FÜRSTENBERG, H.S.: Clinical contribution to the Peutz-Jeghers syndrome with involvement of the gastrointestinal tract, the upper respiratory tract and both breasts. - Med. Welt 25:1435-1439 (1969)
189. MARSHAK, R.H., MOSELEY, J.E., WOLF, B.S.: The roentgen findings in familial polyposis with special emphasis on differential diagnosis. - Radiology, Vol. 8, No. 3, S. 374-382 (1963)

190. McALLISTER, A. J., HICKEN, N.F., LATIMER, R.G., CONDON, V.R.: Sventeen patients with Peutz-Jeghers syndrome in four generations. - Amer. J. Surg. 114:839-843 (1967)
191. McCONNEL, R.B.: The Peutz-Jeghers syndrome. - in: The genetics of gastrointestinal disorders, Oxford University Press (1966)
192. McKITTRICK, J.E., LEWIS, W.M., DOANE, W.A., GERWIG, W.H.: The Peutz-Jeghers syndrome. Report of two cases, one with a 30-year follow-up. - Arch. Surg. 103:57-62 (1971)
193. McKUSICK, V.A.: The 3d Conference on the Clinical Delineation of Birth Defects. Part IX. Orofacial Structures. Dedication to the Memory of Jonathan Hutchinson. - Birth Defects 7(7):1-2 (1971)
194. MEILLÉRE, J.: Massive high digestive hemorrhages in a patient presenting with Peutz-Jeghers syndrome. - Mem. Acad. Chir. 90:363-364 (1964)
195. MERCADAL PEYRI, J., BASSAS GRAU, M., ORIOL MERCADAL PEYRI, J.: Peutz-Jeghers syndrome ? - Actas. Dermosif. 55:449-451 (1964)
196. MERGL, V.: Simultaneous multiple invagination in Peutz-Jeghers syndrome. - Int. Surg. 55:357-360 (1971)
197. MICHALANY, J., FERRAZ, M.D.: Peutz's syndrome: heredo-familial generalized intestinal adenomatous polyposis, associated with pigmentation of the oro-labial mucosas and of the skin (study in a family with Mulattos). - Rev. Ass. Med. Bras. 7:1-16 (1961)

198. MICHALANY, J., FERRAZ, M.D.: Peutz syndrome in a mulatto family. With special reference to the histological structure of the intestinal polyps. - *Gastroenterologia* 97:119-129 (1962)
199. MIRANDA, M., SALAS, J., ACOSTA, A., ORLICH, C., ARREA, C.: The Peutz-Jeghers syndrome in Costa Rica. - *Acta. Med. Costarric.* 17(2):129-136 (1974)
200. MIRZAMUKHAMEDOV, M.A., BODNIA, I.A., KORREL, E.F.: Peutz-Jeghers syndrome. - *Pediatrica* 51:84-85 (1972)
201. MONACO, A.J., ROTH, S.J., CASTELMAN, B., WELCH, C.E.: Adenomatous polyps of the stomach (a clinical and pathological study of 153 cases). - *Cancer* 15:456-467 (1962)
202. MONTUORI, R., PUSATERI, R., CRIMALDI, A.: Contribution to the knowledge of the Peutz-Jeghers syndrome. - *Rass. Clin. Ter.* 64:301-316 (1965)
203. MORENO de VEGA, V., MIGUEL HOLGADO, V.: Peutz-Jeghers syndrome. - *Rev. Clin. Esp.* 100:61-64 (1966)
204. MORETTI, G., BOZIC, C., GENTON, N.: Familial polyposis of Peutz-Jeghers type with malignant degeneration. - *Ann. Chir. Infant.* 10:243-248 (1969)
205. MOREUS, D.M.: An unusual case of Peutz-Jeghers syndrome in an infant. - *Am. J. Child.* 129:973-976 (1975)
206. MORTENSSON, W.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. - *Radio-log.* - 1:196-197 (1961)

207. MOSCHELLA, S.L., PILLSBURY, D.M., HURLEY, H.J.: Peutz-Jeghers syndrome. - in: *Dermatology*, Vol. II, W.B. Saunders Company, S. 1099-1101 (1975)
208. MOSKOW, B.S., TENEN, C.: Familial intestinal polyposis with melanosis oris: the syndrome of Peutz and Jeghers; report of a case. - *Oral. Surg.* 13:924-936 (1960)
209. MUNOZ Y FERNANDEZ, J.R., LOZANO MANTECON, R., GUILLEN, G.: Peutz-Jeghers syndrome. - *Rev. Clin. Esp.* 108:227-232 (1968)
210. MUSGER, A.: Was sind Phakomatosen? - *Hautarzt* 14:151-154 (1963)
211. MUSGER, A.: Melano-Phakomatosen. - *Hautarzt* 14:106-110 (1963)
212. MUSGER, A.: Peutz-Klostermannsche Phakomatose. - in: *Fortschritt der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Band 5, Springer-Verlag, S. 305-307 (1965)
213. MUSGER, A.: Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - The Phakomatoses. in: *Handbook of Clinical Neurology*, P.J. Vinken und G.W. Bruyn, S. 601-605 (1972)
214. NAGASHIMA, K.: Before and after laparotomy. Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - *J. Ther.* 44:667-674 (1962)
215. NAGAY, B.: Case of Peutz-Jeghers syndrome treated surgically. - *Pol. Przegl. Chir.* 46(10):1343-1345 (1974)

216. NEELY, M.G., GILLESPIE, G.: Peutz-Jeghers syndrome: sporadic and familial. - Brit. J. Surg. 54: 378-381 (1967)
217. NEIMANN, N., BEAU, A., PREVOT, J., MANCIAUX, M.: Peutz-Jeghers syndrome. - Rev. Med. Nancy 85:456-461 (1960)
218. NETTER LAMBERT, A., YANEVA, H., COUDOUDEL, A., NETTER, A., ALLANEAU, C., SERINGE, P.: Ovarian tumor and Peutz-Jeghers syndrome. A new female case of a malformative tumor of the sex-cords. - Ann. Med. Interne. (Paris) 124: 187 (1973)
219. NETTER, A., LAMBERT, A.E., YANEVA, H.: Anomalies or tumors of the ovaries in the Peutz-Jeghers syndrome. S. 238-240 in: de Watteville, H. Diagnosis and treatment of ovarian neoplastic alternations. Amsterdam, Excerpta Medica, W3 EX89 (1975)
220. NETTER, A.L., NETTER, A., BERGER, C., LANSAC, J., LECOMTE, P.: Tumeurs ovariennes au cours du syndrome de Peutz-Jeghers. - La Nouvelle Presse Médicale 4(45):3181-3182 (1975)
221. NEWSTEAD, G.L.: Acase of Peutz-Jeghers syndrome presenting with recurrent intussusception. - Med. J. Aust. 2:710-711 (1965)
222. NICOL, J.Y., TORRENTI, P., FAURE, G.: A recent case of Peutz-Jeghers-Touraine syndrome. - Mem. Acad. Chir. 90:298-301 (1964)
223. NITSCHKE, M., KETTNER, W., HORNTRICH, J.: Peutz-Jeghers syndrome. - Dtsch. Gesundheitsw. 25:1517-1522 (1970)

224. NORVELL, S.T., Jr.: Peutz-Jeghers syndrome. - Nova Scotia Med. Bull. 45:235-237 (1966)
225. ODES, H.S.: The Peutz-Jeghers syndrome: a report of 3 cases. S. Afr. Med. J. 50(34):1334-1336 (1976)
226. OLANSKY, S., ACHORD, J.L.: The problem of carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. - Southern Med. J. 62:827-829 (1969)
227. OLLENDORFF-CURTH, H.: Peutz-Jeghers-Touraine Syndrom. - in: Vererbung von Hautkrankheiten von H. A. Gottron und U.W. Schnyder, Springer-Verlag, S. 779-792 (1966)
228. OLSON, R.O., RASMUSSEN, J.A.: Report of a new family with Peutz-Jeghers syndrome. - Nebr. State Med. J. 56:428-432 (1971)
229. ONITSUKA, H., MATSUURA, K., ISHIBASHI, T.: Case of Peutz-Jeghers syndrome. - Jap. J. Clin. Radiol. 19(7):553-557 (1974)
230. ONOYAMA, Y., IMAI, S., HASHI, M.: Long term observation of Peutz-Jeghers syndrome. - Rinsho Hosha 12:441-446 (1967)
231. ORECCHIA, C., LOJACONO, F., SIGAUDO, F.: The Peutz-Jeghers syndrome. Considerations on 4 cases. - Minerva Med. 55:2839-2843 (1964)
232. ORVIETO, G.: Negative chromosome findings in a case of Peutz-Jeghers syndrome. - Arch. Ital. Pediatr. Pueric. 26:402-404 (1969)
233. OWINSKA, B.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Czas. Stomat. 21: 1021-1025 (1968)

234. PAGLIA, M.A., GHOSH, B., SHERLOCK, P., KURTZ, R.: Peutz-Jeghers syndrome. Surgical challenge. - NY State J. Med. 75(3):402-405 (1975)
235. PALME, G., VON WOLFF, CH.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Internist 11:133-134 (1970)
236. PANJA, S.K.: Peutz-Jeghers syndrome. Report of a case. - Indian Med. Ass. 46:560-562 (1966)
237. PAPAIOANNOU, A., CRITSELIS, A.: Malignant changes in Peutz-Jeghers syndrome. - N. Engl. J. Med. 289: 694 (1973)
238. PASZYNSKI, K., BRAUN, R.: Peutz-Jeghers syndrome. - Pol. Tyg. Lek. 27:392-393 (1972)
239. PAYSON, B.A.: Metastazing carcinoma of the stomach in Peutz-Jeghers syndrome. - Proc. Virchow Med. Soc. NY. 26:14-18 (1967)
240. PAYSON, B.A., MOUMGIS, B.: Metastazing carcinoma of the stomach in Peutz-Jeghers syndrome. - Ann. Surg. 165:145-151 (1967)
241. PEREZ GOMEZ, M.B.: Peutz-Jeghers syndrome, apropos of a case. - Rev. Clin. Esp. 139:353-356 (1975)
242. PILASZANOVICH, I., HALMOS, J., SOMOGYI, J., BERGER, R.: A personal case of Peutz-Jeghers syndrome. - Orv. Hetil. 102:2169-2173 (1961)
243. PLATIAU, R.: Peutz-Jeghers syndrome. - Acta Stomat. Belg. 63:403-420 (1966)
244. PO, B.T., McMURRAY, C.M., NOEL, O.F.: Congenital familial polyposis of the gastrointestinal tract (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case. - Amer. Surg. 29:639-642 (1963)

245. PODOPRIGORA, A.P.: An observation of Peutz-Jeghers syndrome. - Klin. Khir. (Kiev) 5:59-60 (1969)
246. PODOPRIGORA, A.P.: Repeated surgery in the Peutz-Jeghers syndrome. - Khirurgiia (Mosk) 47:138-139 (1971)
247. POLUBUDKIN, M.S.: A case of Peutz-Jeghers syndrome. - Klin. Khir. 3:71 (1973)
248. POPOV`IANTS, R.S., EIBERMAN, F. M., STIAZHKIN, E.G.: The Peutz-Jeghers-Touraine syndrome. - Voennomed Zh. 1:81-83 (1969)
249. PRATHNADI, P., RERKASEM, R.: Peutz-Jeghers syndrome. Multiple intestinal polyposis with melanotic pigmentation. - Am. J. Proctol. 23:228-234 (1972)
250. PRIESCHING, A., ROKA, R., EULER-ROLLE, J., DEPISCH, D., MANDL, W.: The Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Wien Klin. Wochenschr. 86(1):18-20 (1974)
251. PRISCU, R., CUVIN, M., VASSU, M.: Considerations on a case with Peutz-Jeghers syndrome. - Med. Intern. (Bucur) 19:879-883 (1967)
252. PUPO, R., et al: On the anatomoclinical observation of a case of Peutz-Jeghers. - Rev. Ass. Med. Brasil. 13:140-142 (1967)
253. PUTIN, E.M.: Peutz-Touraine-Jeghers syndrome in a 7-year-old girl. - Pediatriia 6:80 (1968)

254. REED, W.A.: Peutz-Jeghers syndrome: intestinal polyposis associated with pigmentation. - J. Kansas Med. Soc. 61:152-156 (1960)
255. REID, J.D.: Duodenal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome: report of a case. - Cancer 18:970-977 (1965)
256. REID, J.D.: Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. - JAMA 229:833-834 (1974)
257. REID, J.D., PETRELLI, M.: Intestinal cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. A re-evaluation.- Ohio State Med. J. 70:231-235 (1974)
258. RINTALA, A.: Tissue eosinophilia in polyps of the Peutz-Jeghers syndrome. - Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 51:511-517 (1962)
259. RIVKIN, V.L., GESELEVICH, E.S.: Clinical-roentgenological characteristics of diffuse polyposis of the large intestine. - Vestn. Khir. Grekov. 93:29-34 (1964)
260. RÖSCH, W.: Gastrointestinale Polyposis. - Fortschritte der Medizin, 88:11-16 (1970)
261. ROOK, A., WILKINSON, D.S., EBLING, F.J.G.: Peutz-Jeghers syndrome. - in: Textbook of Dermatology, Vol. II, S. 1253-1254 (1972)
262. ROUFFART, J.L.: Peutz-Jeghers syndrome. Observation of a case with study of the karyotype. - Acta Gastroent. Belg. 29:324-332 (1966)

263. RUBIN, S., LAMBIE, R., HERMAN, E.: Radiologic problem case.
- Mo. Med. 69:53-54 (1972)
264. RUFFO, A., AZZENA, G.: Massive intestinal resection in the
Peutz-Jeghers syndrome. - Minerva Med. 58:
4689:4696 (1967)
265. SABACKY, J.: Peutz-Jeghers syndrome in 6 children. - Cesk.
Pediat. 25:132-135 (1970)
266. SACHS, F., PFALZGRAF-HAUSMANN, D.: Peutz-Jeghers syndrome or
spotted pigmented polyposis. - Mschr. Kin-
derheilk. 109:51-53 (1961)
267. SALAS, J., MIRANDA, M.: Carcinoma of the intestinal tract in
the Peutz-Jeghers syndrome: a study of four
cases in a family. - Acta Med. Costarric.
17(2):137-146 (1974)
268. SALEM, G.M., ABU HAYDAR, F.R.: Peutz-Jeghers syndrome. Re-
port of two cases from Lebanon, associated
with endocrine abnormalities. - J. Med.
Liban. 25:475-480 (1972)
269. SARLES, H., GAUTHIER, A.P., QUILICCI, J.: Peutz-Jeghers di-
sease. One case. - Confront. Radioanatomy-
clin. 7:77-78 (1966)
270. SARRAZIN, A., LOYGUE, J., MARTINEAUD, J.P.: Peutz-Jeghers
syndrome manifested by anemia. Genetic study
showing a normal karyotype. - Bull. Soc.
Med. Hop. Paris 114:275-281 (1963)
271. SATLER, H., MRAK-POGACAR, M., OBREZ, I., KONCAN, O.: Determi-
nation of the location of hemorrhage by se-
lective angiographie in Peutz-Jeghers syn-
drome. - Acta Med. Jugosl. 25:207-213 (1971)

272. SCARBOROUGH, R.A.: Management of polyps of the large bowel. - Southern Med. J. 58:455-458 (1965)
273. SCHIFFMAN, M.A.: Familial multiple polyposis associated with soft-tissue tumors. - JAMA 197:514 (1962)
274. SCHIMPF, A.: Pigmentfleckenpolypose (Peutz-Touraine-Jeghers-Syndrom). - Fortschritte der Medizin 89: 679-682 (1971)
275. SCHLOSSER, D., CONSIGLIO, L., HOFMANN, K.T.: Problems in the surgery of Peutz-Jeghers syndrome. - Langenbecks Arch. Chir. 322:214-216 (1968)
276. SCHOTT, H., FERBERT, W., KAUFNER, H.-K., WOLTER, J.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Dtsch. Med. Wochenschr. 99:1525:1526 (1974)
277. SCIOLL, F.: Intestinal polyposis (bibliographic review). - Rass. Int. Clin. Ter. 46:938-944 (1966)
278. SCULLY, R.E.: Sex cord tumor with annular tubules. A distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. - Cancer 25:1107-1121 (1970)
279. SCULLY, R.E., MCNELLY, B.U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 24-1975. - N. Engl. J. Med. 292(25):1340-1345 (1975)
280. SHAPKIN, V.S., BRZHEZINSKAIA, N.A.: Peutz-Jeghers syndrome. - Klin. Khir. (Kiev) 4:19-23 (1968)
281. SHEWARD, J.D.: Peutz-Jeghers syndrome in childhood: unusual radiological features. - Brit. Med. J. 5282:921-923 (1962)

282. SHIBATA, H.R., PHILLIPS, M.J., PATH, M.C.: Peutz-Jeghers syndrome with jejunal and colonic adenocarcinomas. - Canad. Med. Ass. J. 103:285-287 (1970)
283. SHUL'TSEV, G.P., et al.: A case of dermato-intestinal Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Klin. Med. (Moskva) 43:123-125 (1965)
284. SETKA, J.: One case of the Peutz-Jeghers syndrome. - Amer. J. Proctol. 18:388-391 (1967)
285. SIMONYI, I.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Wien Z. Inn. Med. 51:236-240 (1970)
286. SIMPSON, T.H.: Mucocutaneous pigmentation: Peutz-Jeghers syndrome? Report of a case. - Oral. Surg. 17: 331-334 (1964)
287. SOMMERHAUG, R.G., MASON, T.: Peutz-Jeghers syndrome and ureteral polyposis. - JAMA 211:120-122 (1970)
288. STEENSTRUP, E.K.: Ovarian tumors and Peutz-Jeghers syndrome. A case of "sec cord tumor with annular tubules" (SCULLY). - Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 51:237-240 (1972)
289. STEFAN, H.: Oro-buccal melanin pigmentation and recurrent intussusception due to a polyp of the small intestine. - Rozhl. Chir. 44:720-724 (1965)
290. STEFAN, H.: Oral melanin pigmentation and recurrent intussusception, caused by small intestine polyps (Peutz-Jeghers syndrome). - Zbl. Chir. 92: 109-112 (1967)

291. STENFERT, KROESE, H.E.: Een Familie met de Zietke van Peutz.
- Mschr. Kindergeneesk. 34:193-199 (1966)
292. STERNBERG, M., SHAHIN, N., DINBAR, A., WOLFSTEIN, I.: A
family with Peutz-Jeghers syndrome. -
Proc. Tel-Hashomer Hosp. (Tel-Aviv) 3:124
(1964)
293. STEWART, J.O.: Familial gastro-intestinal polyposis (Peutz-
Jeghers syndrome). - Brit. J. Clin. Pract.
16:25-29 (1962)
294. STOICHITA, S., BOICESCO, L., STECLACI, A., DEBAU, M., MARI-
NESCO, E., ALMASAN, E., CONSTANTINESCO, M.:
The Peutz-Jeghers syndrome. Confrontations
between endo-photocinematography, endobiopsy
and digestive radiocinematography. - Rev.
Med. Int. Photo. Cinema Telev. 2:91-95 (1963)
295. STOICHITA, S., BOICESCO, L., STECLACI, A., DEBAU, M., MARI-
NESCO, E., ALMASAN, E., CONSTANTINESCO, M.:
Comparisons between digestive endophotocine-
matographie, endobiopsy and radiocinematog-
raphie in Peutz-Jeghers syndrome. - Arch.
Mal. Appar. Dig. 53:551-560 (1964)
296. STRAKA, J.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Rozhl. Chir. 45:
799-802 (1966)
297. SZKLANNY, J., KURNATOWSKI, A.: Peutz-Jeghers syndrome. -
Pol. Przegl. Chir. 45:1095-1100 (1973)
298. TACHIBANA, T., NAKAYAMA, S., UCHINO, B.: Peutz-Jeghers syn-
drome - clinical and pathological study. -
Jap. J. Clin. Radiol. 17:283-285 (1972)
299. TANAKA, H., SATO, Y., UCHIDA, T.: Peutz-Jeghers syndrome. 1
case and a survey of cases in Japan. - Clin.
All. Round. 12:1411-1417 (1963)

500. TAY, C.H., KHOO, O.T.: Three Chinese families with Peutz-Jeghers syndrome in Singapore. - Singapore Med. J. 12:50-55 (1971)
501. TOMASSINI, M., TOMASSINI, N.: On the Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Minerva Med. 56:46-53 (1965)
502. TORSUEV, N.A.: Peutz-Jeghers syndrome. - Vestn. Dermatol. Venerol. 47:21-24 (1973)
503. TROMNIKOV, A.T.: Peutz-Jeghers syndrome. - Vestn. Khir. 114:142-143 (1975)
504. TUCKER, A.S., BOLANDE, R.P.: Duodenal polyposis associated with mucocutaneous melanosis (Peutz-Jeghers syndrome). - AMA. J. Dis. Child. 99:329-332 (1960)
505. UTSUNOMIYA, J., IWAMA, T. GOCHO, H.: Familial gastrointestinal polyposis: a result of nationwide survey. - Geka. Shinryo. 14:1455 (1972)
506. UTSUNOMIYA, J., GOCHO, H., MIYANAGA, T., HAMAGUCHI, E., KASHIMURE, A.: Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. - Johns Hopkins Med. J. 136(2):71-82 (1975)
507. VALERO, A., SHERF, K.: Pigmented nails in Peutz-Jeghers syndrome. - Amer. J. Gastroent. 43:56-58 (1965)
508. VANDEWEGHE-DECLERQ, M.T.: A family with Peutz`disease. - Maandschr. Kindergeneesk. 34:193-199 (1966)
509. VANDOOREN, M.: The Peutz-Jeghers syndrome (reflections, apropos of a case, on surgical treatment). - J. Chir. 84:63-76 (1962)

310. VANKOS, J., DREISSIGER, L., BALAZS, T.: Contributions to the nosology of the Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Med. Welt 22:1255-1260 (1962)
311. VANKOS, J., DREISSIGER, L., BALAZS, T.: Data on the nosology of Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Orv. Hetil. 103:651-656 (1962)
312. VECERINA, S., FITTING, J.V., SAEGESSER, F., PETTAVEL, J.: Polypose familiale, polypose diffuse et cancer. - Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 62:1036-1039 (1973)
313. VENKATESAN, T.V., PANDIAN, P.J.: Peutz-Jeghers syndrome. - Indian. J. Derm. 14:160-162 (1969)
314. VIANI, H.: Peutz-Jeghers syndrome in childhood. - Irish J. Med. Sci. 442:461-463 (1962)
315. VIDAL, J., BRIAND, J., KERNEIS, J.-P., LENNE, Y., LE BODIC, M.-F.: Peutz-Jeghers syndrome. Anatomoclinical study and review of the literature. - Presse Med. 74:1953-1956 (1966)
316. VILARDELL, F., DE LA TORRE, J., PIERA, J.: Hemorrhagic form of Peutz-Jeghers syndrome. - Confront. Radioanatomoclin. 7:45 (1965)
317. VITKO, A.A.: On the Peutz-Touraine-Jeghers syndrome. - Pediatria 6: 78-80 (1968)
318. VOINOV, E.A., BURKIANOV, A.F., TOFAN, A.V.: Polyps of the stomach with marked Peutz-Jeghers syndrome in a 9-year-old girl. - Pediatria 51:86-87 (1973)

319. VUJADINOVIC, B., DRAGICEVIC, B., NEDELJKOVIC, D.: Polyposis of the small intestine with double chronic invagination - Peutz-Jeghers syndrome. - Med. Pregl. 22:81-82 (1969)
320. WAARDENBURG, P.J.: Peutz disease. - in: P.J. Waardenburg, A. Franceschetti, D. Klein, Genetics and Ophthalmology, Part I, Royal van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, S. 214-215 (1961)
321. WARREN, K.W., KUNE, G.A., POULANTZAS, J.K.: Peutz-Jeghers syndrome with carcinoma of the duodenum and jejunum. - Lahey Clin. Found. Bull. 14:97-102 (1965)
322. WELLER, R.O., McCOLL, I.: Electron microscope appearances of juvenile and Peutz-Jeghers polyps. - Gut 7:265-270 (1966)
323. WENTGES, R.T.: Nasal polyps in children. - Neder. T. Geneesk. 114:1284-1287 (1970)
324. WENZL, J.E., BARTHOLOMEW, L.G., HALLENBECK, G.A., STICKLER, G.B.: Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation in children (Peutz-Jeghers syndrome). - Pediatrics 28:655-661 (1961)
325. WILLIS, R.A.: The hamartomatous syndromes: their clinical, pathological and fundamental aspects. - Med. J. Aust. 1:827-833 (1965)
326. WILLIAMS, J.P., KNUDSEN, A.: Peutz-Jeghers syndrome with metastasizing duodenal carcinoma. - Gut 6:179-184 (1965)

327. XAVIER, A.: Polyps of the rectum and rectosigmoid region. - Hospital (Rio) 69:37-77 (1966)
328. YAMAGATA, S., OUCHI, E.: Polyposis coli and Peutz-Jeghers syndrome. - Naika 25:711-718 (1970)
329. YAP, B.F., REMOTO, A.P., TORRES, A.T.: Hereditary intestinal polyposis and pigmented spots - report of a case of Peutz-Jeghers syndrome. - Philipp. J. Surg. 19:277-280 (1964)
330. YATANI, R., et al.: An autopsy case of Peutz-Jeghers syndrome. - Mie. Med. J. 17:39-45 (1967)
331. YOSHIDA, K., NEMOTO, H., EGUCHI, S.: 3 cases of Peutz-Jeghers syndrome and its statistic evaluation of cases in Japan. - Surg. Ther. (Osaka) 17: 263-270 (1967)
332. YOSOWITZ, P., HOBSON, R., RUYMANN, F.: Sporadic Peutz-Jeghers syndrome in early childhood.: a diagnostic dilemma. - Am. J. Dis. Child. 128(5):709-712 (1974)
333. ZEGARELLI, E.V., KUTSCHER, A.H., MERCADANTE, J.L., KUPFERBERG, N., PIRO, J.D.: An atlas of oral lesions observed in the syndrome of oral melanosis with associated intestinal polyposis. (Peutz-Jeghers syndrome). - Oral. Surg. 15:411-419 (1962)
334. ZERNOVICKY, F., LESKO, A., DAVID, J., CERNIK, F., PAULIK, J.: Peutz-Jeghers syndrome followed up in 2 generations. - Cesk. Gastroenterol. Vyz. 26: 316-318 (1972)
335. ZHETIMKARIMOV, D.S.: The Peutz-Jeghers syndrome. - Klin. Med. (Moskva) 46:128-129 (1968)

Nachtrag:

336. LYNCH, H.T.: Peutz-Jeghers-Syndrome. S.335 in: Cancer Genetics. Charles C.Thomas Publisher. Springfield/Illinois. 1976
337. SCHIMKE, R.N.: 6.Gastrointestinal cancer. S.63-74. In: Genetics and cancer in man. -Churchill Livingstone. Edinburgh, London and New York. 1978
338. UTSUNOMIYA: Discussion to H.T.Lynch, J.Lynch, P.Lynch.: Management and control of familial cancer. S.255. In: J.J.Mulvihill, R.W.Miller, J.F.Fraumeni jr.: Genetics of human cancer. -Raven Press.- New York. 1977
339. WITKOWSKI, R., PROKOP, O.: Polyposis intestinalis II, Peutz-Jeghers-Syndrom, Pigment-fleckenpolypose. - S.696-697. In: Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen. Wörterbuch für die Familienberatung. - Akademie-Verlag. Berlin. 2.Auflage, 1976.

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Gerhard Koch, Direktor des
Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Uni-
versität Erlangen-Nürnberg danke ich für die Überlassung des
Themas und für die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

- 17.12.52 geb. als Tochter des Steuerberaters Heinz
Sebiger und seiner Frau Hilde in Nürnberg
- Sept.59 - Besuch der Volksschule an der Maria-Ward-
Juli 63 Schule in Nürnberg
- Sept.63 - Besuch des neusprachlichen Zweiges der Maria-
Juni 72 Ward-Schule in Nürnberg
- Juni 72 Reifeprüfung an der Maria-Ward-Schule
- WS 72/73 Studium der mittleren und neueren Geschichte
an der Universität Erlangen-Nürnberg
- SS 73 - Studium der Humanmedizin an der Universität
WS 75 Würzburg
- Aug. 75 Ärztliche Vorprüfung an der Universität
Würzburg
- WS 75 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der
Universität Erlangen-Nürnberg
- Aug. 76 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Aug. 78 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Okt. 78 - Praktisches Jahr an den Lehrkrankenanstalten
Sept.79 der Universität Erlangen-Nürnberg
- Okt. 79 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

